

LIVRE VALIDÉ PAR LE

COLLÈGE

Validé par
le Collège National des Enseignants
de Thérapeutique (APNET)



Dr Pascaline Faure et Amy Whereat



LCA en anglais

Réussir la **nouvelle** épreuve de l'iECN

iECN

2 0 1 7

2 0 1 8

2 0 1 9

- Comprendre un article scientifique en anglais
 - Le vocabulaire indispensable
 - S'entraîner dans les conditions de l'iECN
- + **Dossiers progressifs sur des articles complets**
issus des plus grandes revues internationales



LE RÉFÉRENTIEL | MED - LINE

LIVRE VALIDÉ PAR LE **COLLÈGE**

Validé par
le Collège National des Enseignants
de Thérapeutique (APNET)



Dr Pascaline Faure et Amy Whereat
avec la participation du Dr Amina Ben Salah

LCA en anglais

Réussir la nouvelle épreuve de l'IECN

I E C N
2 0 1 7
2 0 1 8
2 0 1 9

Collection dirigée par le Pr Serge Perrot
Centre hospitalier Cochin, Paris

MED-LINE
Editions



Éditions MED-LINE
Tél. : 09 70 77 11 48
e-mail : inline75@aol.com
www.med-line.fr



www.facebook.com/LeTrésorDesMedecins | [www.facebook.com/groups/LeTrésorDesMedecins](https://t.me/LeTrésorDesMedecins) | <https://t.me/LeTrésorDesMedecins> | <http://letrésordesmedecins.blogspot.com>

LCA EN ANGLAIS
RÉUSSIR LA NOUVELLE ÉPREUVE DE L'IECN
ISBN : 978-2-84678-191-6
© 2016 ÉDITIONS MED-LINE

Maquette : David Dumand, Meriem Rezgui
Couverture : Élise Ducamp
Achevé d'imprimer sur les presses de PRINTCORP - N° : 16070018 en Août 2016. Dépôt légal Août 2016.

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement des auteurs, ou de leurs ayants droit ou ayants cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.



[facebook.com/LeTrésorDesMedecins](http://www.facebook.com/LeTrésorDesMedecins)

Sommaire

Préface.....	5
Avant-propos.....	7

PARTIE I

Comprendre un article scientifique – *Understanding a scientific article*.....11

Introduction. Comment s'y retrouver ? Par où commencer ?

<i>How do I find my way? Where do I start?</i>	13
--	----

1. Le titre et l'introduction

<i>The title and the introduction</i>	15
---	----

1.1. Le titre – <i>The title</i>	15
--	----

1.2. L'introduction – <i>The introduction</i>	15
---	----

2. Les méthodes

<i>The methods</i>	19
--------------------------	----

2.1. Les objectifs d'une étude clinique – <i>Clinical trial objectives</i>	19
--	----

2.2. Le design de l'étude – <i>The study design</i>	21
---	----

2.3. Le contrôle d'erreurs – <i>Controlling errors</i>	23
--	----

2.4. Les participants – <i>Participants</i>	26
---	----

2.5. Les critères de jugement – <i>Endpoints/outcomes</i>	29
---	----

2.6. Les interventions – <i>Interventions</i>	30
---	----

2.7. Les statistiques – <i>Statistics</i>	32
---	----

2.8. La conduite éthique – <i>Ethical conduct</i>	33
---	----

3. Les résultats

<i>The results</i>	34
--------------------------	----

3.1. Les études thérapeutiques – <i>Therapeutic studies</i>	35
---	----

3.2. Le type d'analyse – <i>Type of analysis</i>	36
--	----

3.3. Les études diagnostiques et épidémiologiques – <i>Diagnostic and epidemiological studies</i>	37
---	----

4. La discussion

<i>The discussion</i>	42
-----------------------------	----

PARTIE II

Comprendre la terminologie médicale – *Understanding the medical terminology*.....47

1. L'anatomie de base par appareil/système

<i>Basic anatomy by system</i>	49
--------------------------------------	----

2. Les maladies, classes thérapeutiques et examens principaux par appareil

<i>The essential diseases, drug classes and tests by system</i>	58
---	----

3. Les mots du médicament

<i>Words to describe medicines</i>	67
--	----

4. Les mots des symptômes

<i>Words to describe symptoms</i>	70
---	----

5. Les mots des examens paracliniques

<i>Words to describe tests and investigations</i>	74
---	----

6. Les faux amis

<i>False friends</i>	75
----------------------------	----

7. Les racines gréco-latines

<i>Greek and Latin roots</i>	77
------------------------------------	----

8. Les pluriels gréco-latins

<i>Greek and Latin plurals</i>	80
--------------------------------------	----

9. Les mots de liaison

<i>Link words</i>	
-------------------------	--



PARTIE III

Comprendre la grammaire – Understanding grammar	85
1. La structure de phrase <i>Sentence structure</i>	87
2. L'ordre des mots <i>Word order</i>	88
3. Les abréviations, les sigles et les acronymes <i>Abbreviations and acronyms</i>	91
4. Les comparatifs et superlatifs <i>Comparative and superlative adjectives</i>	93
5. Les quantifieurs <i>Quantifiers</i>	96
6. Les modaux <i>Modals</i>	99
7. Le passif <i>The passive form</i>	102
8. Les constructions verbales <i>Verb patterns</i>	105
9. Les verbes à particule et à préposition <i>Phrasal and prepositional verbs</i>	107
10. Les temps <i>The tenses</i>	110
11. Les propositions relatives <i>Relative clauses</i>	114

PARTIE IV

S'entraîner – Practicing	119
1. Études thérapeutiques <i>Therapeutic studies</i>	123
1.1. Grille de lecture : études thérapeutiques	123
1.2. Article	127
1.3. Glossaire	139
1.4. Questions de LCA	141
2. Études diagnostiques <i>Diagnostic studies</i>	149
2.1. Grille de lecture : études diagnostiques	149
2.2. Article	152
2.3. Glossaire	160
2.4. Questions de LCA	162
3. Études épidémiologiques <i>Epidemiological studies</i>	171
3.1. Grille de lecture : études épidémiologiques	171
3.2. Article	174
3.3. Glossaire	184
3.4. Questions de LCA	186
4. Méta-analyses <i>Meta-analyses</i>	195
4.1. Article	195
4.2. Glossaire	208
4.3. Questions de LCA	209

Préface

La formation à la LCA fait partie, non seulement des objectifs du second cycle des études médicales et donc de la préparation à l'ECN, mais aussi (et surtout) du bagage indispensable à la compétence professionnelle de tout médecin en exercice.

Compte tenu de l'importance scientifique majeure des publications internationales, il importe de savoir lire (en évitant les contre-sens !) et interpréter (en intégrant les nuances !) aisément un article rédigé en anglais.

Ce livre constitue une véritable « clé pédagogique » pour la lecture critique d'articles en anglais. Sans oublier qu'il constitue aussi une aide indispensable aux futurs rédacteurs !

Pr Jean Doucet

Président du Collège National des Enseignants de Thérapeutique (APNET)

*Nos remerciements les plus sincères vont à Nastasia Michaels et à Valentin Saqué
pour leurs précieux conseils, leur enthousiasme chaleureux et leur relecture soigneuse.*



Avant-propos

À partir de 2017, l'épreuve de LCA (Lecture Critique d'Article) aux ECN informatisées portera sur au moins un article en anglais. Chaque article sera suivi de 15 questions (QRM, QRU et QROC).

L'objectif du présent ouvrage est de vous aider à aborder le nouveau format de cette épreuve avec tous les outils nécessaires à sa réussite.

La première partie de l'ouvrage porte sur l'article scientifique en anglais et comprend des conseils méthodologiques de lecture et de décryptage rapides.

Pour chaque section (Titre et Introduction, Méthodes, Résultats et Discussion), nous vous proposons une analyse de la terminologie anglaise récurrente avec sa traduction française et des leçons synthétiques de LCA.

Dans **la deuxième partie**, vous trouverez des fiches de vocabulaire thématiques (l'anatomie, les symptômes, les maladies, les tests et examens, et les médicaments) sous la forme de listes bilingues et de cartes mémoire. Afin d'optimiser votre temps d'apprentissage, est reprise uniquement la terminologie dont le manque de transparence pourrait bloquer votre compréhension le jour de l'épreuve. Cette partie contient également des fiches sur les faux-amis, les racines et pluriels gréco-latins et les mots de liaison.

La troisième partie inclut des fiches sur les points grammaticaux essentiels à la compréhension d'un article scientifique en anglais. Chaque point fait l'objet d'une présentation synthétique claire et d'un ou de plusieurs petits exercices d'application corrigés dont la terminologie est empruntée à la recherche clinique.

La dernière partie de l'ouvrage est consacrée à la mise en pratique. Vous travaillerez sur quatre articles récents issus de revues anglo-saxonnes prestigieuses. Chaque article est accompagné d'une grille de lecture, d'un glossaire et d'une série de 15 questions types ECN corrigées. Vous retrouverez les trois grands types d'études (thérapeutique, diagnostique et épidémiologique) ainsi qu'une méta-analyse.

Dr Pascaline Faure est MCU-HDR, Directrice du Département d'anglais médical de la Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Centre hospitalier la Pitié-Salpêtrière, et Docteur en anglais médical, Responsable des enseignements d'Anglais pour la LCA à l'Université Pierre et Marie Curie.

Amy Whereat, BSc. Physiologie et Pharmacologie, est rédactrice médicale et consultante en communication scientifique internationale.

Avec la participation du **Dr Amina Ben Salah**, interne.



Pour le Collège National des Enseignants de Thérapeutique (APNET)

Pr Jean-François BERGMANN,

Département de Médecine Interne, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris, Université Paris Diderot

Pr Alain CARIOU,

Service de Réanimation Médicale, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, Université Paris Descartes

Pr Pierre-François DEQUIN,

Service de Réanimation médicale polyvalente, CHRU de Tours, Université François Rabelais

Pr Jean DOUCET,

Service de Médecine Interne Gériatrie Thérapeutique, CHU de Rouen, Omedit de Haute-Normandie, Université de Rouen

Pr Jean-Michel HALIMI,

Service de Néphrologie Immuno Clinique, CHRU de Tours, Université François Rabelais

Pr Karine LACUT,

Département de Médecine Interne et Pneumologie, CHU la Cavale Blanche, Brest, Université de Brest

Pr Serge PERROT,

Service Douleur, Centre Hospitalier Cochin, AP-HP, Paris, Université Paris Descartes

Pr Stéphane MOULY,

Clinique Thérapeutique Service de Médecine Interne A, Groupe Hospitalier Lariboisière-Saint Louis-Fernand Widal, AP-HP, Paris, Université Paris Diderot

Pr Fabienne TAMION,

Service de Réanimation Médicale, CHU Charles Nicolle, Rouen, Faculté de Médecine-Pharmacie



Partie I

COMPRENDRE UN ARTICLE SCIENTIFIQUE – *UNDERSTANDING A SCIENTIFIC ARTICLE*

Comment s'y retrouver ? Par où commencer ?

How do I find my way? Where do I start?

- L'objectif d'une évaluation critique d'un article est de savoir si les résultats d'une étude sont "vrais" et "utiles".
- En médecine, comprendre l'anglais est un enjeu d'autant plus majeur que toutes les études importantes pour la pratique et pour la recherche sont d'abord publiées en anglais.
- Comment savoir donc si une étude est "bonne" ou pas ? Puis-je être sûr(e) que les résultats et les conclusions sont "vrais" ?
- Pour trouver (rapidement) la réponse à ces questions dans une publication en anglais, il faut aller directement à l'essentiel et trouver les informations clés qui indiquent la validité scientifique d'une publication.
- Il existe deux types de validité :
 - la validité interne (**internal validity**) qui répond à la question « Est-ce que l'étude a été correctement menée ? » et qui s'évalue à partir de la section "methods".
 - la validité externe (**external validity**) qui répond à la question « À quel point cette étude est-elle utile pour la pratique ? » et qui s'évalue à partir des deux sections "methods" et "discussion".



L'anglais médical est basé sur du latin et du grec, le mot que vous connaissez en français est très probablement proche de celui qui est utilisé en anglais.

- Les directives internationales de recherche clinique et de présentation d'un manuscrit sont là pour vous aider à vous familiariser avec les formats des articles scientifiques médicaux (cf. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals [www.icmje.org], Consolidated Standards of Reporting trials [www.consort-statement.org], Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) et Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies [STARD]).
- La plupart des articles dans les revues médicales suivent le format IMRAD (Introduction, Methods, Results, and Discussion). Chaque partie regroupe les informations qui vont ensemble.
- Chaque revue internationale a son propre style et ses propres exigences. Il est toujours intéressant d'aller jeter un coup d'œil dans le *BMJ*, le *Lancet* ou le *NEJM* pour observer la façon dont leurs articles sont présentés.



Un article se lit section par section (et non mot par mot).

QUE CHERCHER EN 5 ÉTAPES ? WHAT TO LOOK FOR IN 5 STEPS?	OÙ CHERCHER ? WHERE TO LOOK?
1. Quelle est la question scientifique posée par le ou les auteurs ?	Introduction (dans le dernier paragraphe)
2. Quel est le type d'étude menée ?	Methods (dans le premier paragraphe)
3. Quel est le design choisi et est-il adapté à la question scientifique ?	Methods (dans le premier paragraphe)
4. Quelles sont les méthodes et le raisonnement statistiques employés ? Respectent-ils les directives appliquées en recherche clinique ?	Methods (dans les paragraphes suivants)
5. Est-ce que les résultats sont une étape vers une autre étude (question scientifique) ou généralisables dans la pratique ?	Discussion

- Nous vous proposons de reprendre chaque partie de l'article scientifique (le titre, l'introduction, les méthodes, les résultats et la discussion), d'en clarifier la terminologie afin de vous aider à mieux comprendre (et à ne pas faire de contre-sens), et de vous donner des astuces afin d'améliorer l'efficacité et la rapidité de votre lecture.
- Certaines parties comprennent également une leçon de LCA sous la forme de tableaux et des récapitulatifs de la terminologie de l'épidémiologie sous la forme de cartes, pour vous permettre de réviser votre cours.
- Dans le souci d'optimiser votre temps d'apprentissage, nous avons volontairement laissé de côté l'abstract car il n'apparaît plus dans l'épreuve de Lecture critique d'article aux iECN.



Le titre et l'introduction

The title and the introduction

1.1. Le titre – The title

- Les directives internationales de présentation d'un manuscrit recommandent que les informations sur le type de l'étude et le design (**clinical trial, cohort study, etc.**) soient mentionnées dans le titre (un aspect qui est particulièrement important pour les essais randomisés, les revues systématiques et les méta-analyses).
- Le type d'étude et le design sont précisés généralement après les deux points :
Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): **a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial**
Lancet, 2014, 383: 2213–21
- S'agissant des études comparatives, le parallèle est établi grâce à *and* ou *versus* :
Primary chemotherapy **versus** primary surgery for newly (*nouvellement*) diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial
Lancet, 2015, 386: 249–57
- Parce qu'un titre doit être synthétique, les auteurs ont recours à des mots composés formés à partir d'un ou de plusieurs adjectifs et d'un nom :
Rates of [**caesarean section**] and [**instrumental vaginal delivery**] in [**nulliparous women**] after [**low concentration epidural infusions or opioid analgesia**]: [**systematic review**]
BMJ, 2004, 328:1410



Chaque bloc se lit **de la droite vers la gauche**.

Delivery (nom) + vaginal (adjectif 1) + instrumental (adjectif 2) = fr. accouchement vaginal instrumental (à l'aide d'un instrument)

Et il est assez rare d'y trouver des déterminants (**a, the, this, etc.**) :

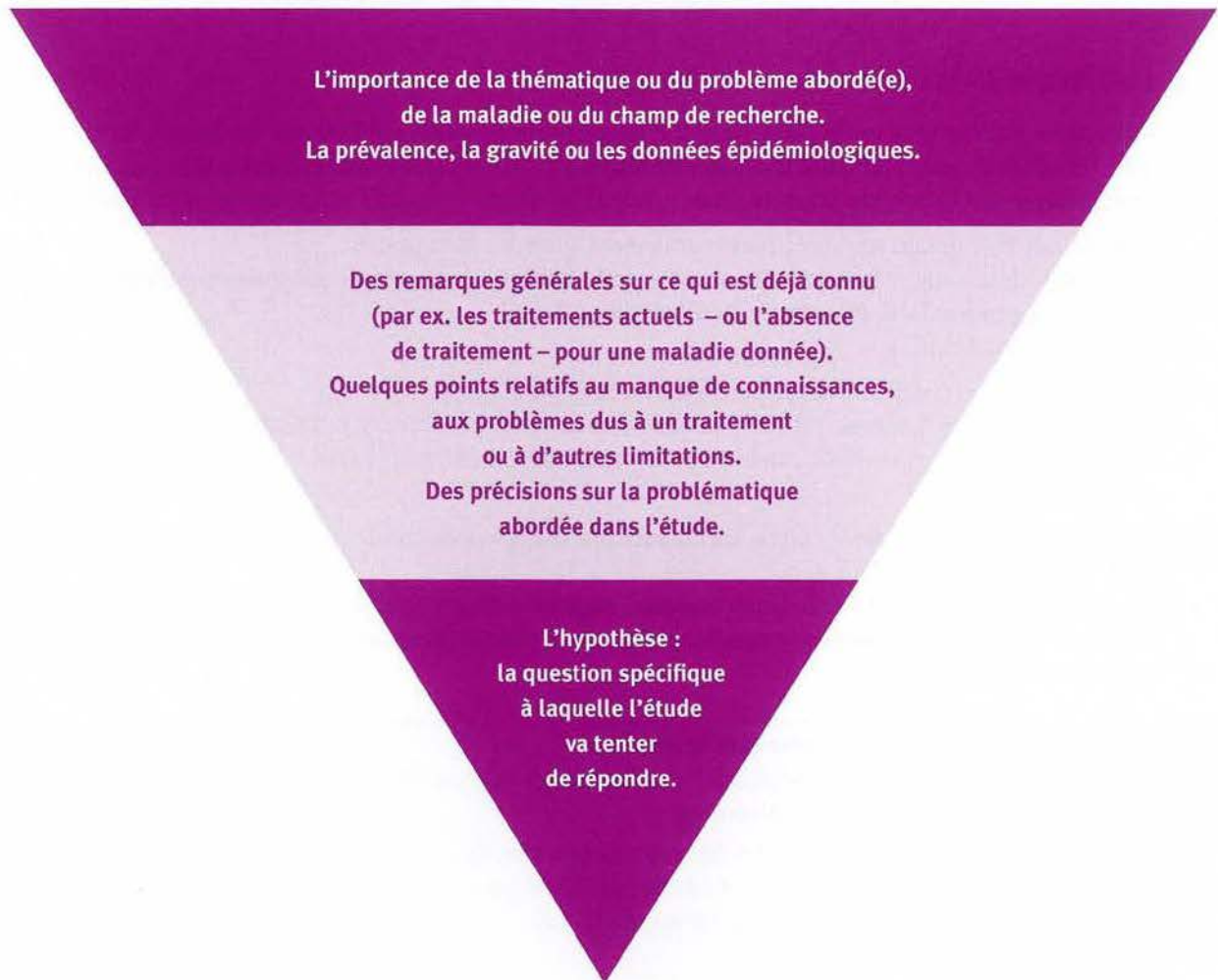
Teenage pregnancy and **the** risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: a population based retrospective cohort study
BMJ, 2001, 323:476

- Il est de plus en plus courant de baptiser les études cliniques à partir d'un acronyme – un terme souvent destiné à marquer les esprits. Il n'est pas rare que cet acronyme apparaisse dans le titre :
Cholesterol Lowering, Cardiovascular Diseases, and the Rosuvastatin-**JUPITER** Controversy
Arch Intern Med, 2010, 170(12):1032–1036
(Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial)

1.2. L'introduction – The introduction

- L'introduction expose la nature du problème et son importance.
- Elle indique l'objet spécifique ou l'objectif de recherche de l'étude expérimentale ou observationnelle ainsi que l'hypothèse à vérifier (cf. ICMJE)

- **L'introduction se compose habituellement de trois à cinq idées maîtresses.**
 - La première phrase de chaque paragraphe introduit un problème, une statistique, ou un fait.
 - Les phrases suivantes donnent plus de détails sur cette idée.
 - L'hypothèse / l'objectif se trouve dans le dernier paragraphe.
- **L'introduction prend une forme de pyramide inversée comme ci-dessous :**



VOCABULAIRE CLÉ



L'**objectif** de l'étude se trouve le plus souvent dans l'introduction, généralement dans le dernier paragraphe ou la dernière phrase, mais également dans le premier paragraphe de la section "methods". Pour trouver la phrase exacte, on cherche le **verbe** puis le **nom** qui décrit l'objectif.

MOTS CLÉS (VERBES) POUR IDENTIFIER L'HYPOTHÈSE

In this study, we (the authors)	(will) aim intend	to investigate to study to evaluate to assess (<i>évaluer</i>) to explore to search (<i>chercher</i>) to carry out (<i>mener</i>) to report (<i>rapporter</i>) to look at (<i>examiner</i>)
---------------------------------	----------------------	---

MOTS CLÉS (NOMS) POUR IDENTIFIER L'OBJECTIF

efficacy effectiveness	benefit	advantage
tolerability	tolerance	reduction in side effects
accuracy (<i>exactitude</i>)	clinical utility	usefulness (<i>utilité</i>)
relationship	association	correlation
improvement (<i>amélioration</i>)	clinical outcome	
feasibility (<i>faisabilité</i>)	acceptability	



Observez les deux exemples d'hypothèse suivants (rappel : cherchez le **verbe** puis le **nom**) :

(1) The **aim of this** randomized controlled study was to investigate the **usefulness** and **advantage** of intravenous nefopam or clonidine in preventing and reducing the severity of shivering after interventional radiology.

De l'article "Nefopam or clonidine in the pharmacologic prevention of shivering in patients undergoing conscious sedation for interventional neuroradiology"

Anaesthesia, 2005, 60:124-128

(2) The **objective** of this double-blinded, randomized, vehicle-controlled study was **to assess** the skin **tolerability** and **efficacy** of an anti-inflammatory moisturizer in treatment of acne with 0.1% adapalene gel.

De l'article "A double-blinded, randomized, vehicle-controlled study to access skin tolerability and efficacy of an anti-inflammatory moisturizer in treatment of acne with 0.1% adapalene gel"

J Dermatolog Treat, 2015, 2:1-6

VOCABULAIRE CLÉ

MOTS CLÉS POUR IDENTIFIER LA RAISON POUR LAQUELLE CETTE ÉTUDE EST IMPORTANTE

X disease is X symptom is	a common cause of	illness disability morbidity mortality adverse clinical outcomes	in patients
	the leading (<i>majeur</i>) cause of		
	a common a significant	problem	
The prevalence of	X disease	is increasing (<i>augmenter</i>)	
Current treatment	is associated with	unfavourable clinical outcomes	

X is	fundamental for essential for of primary (<i>prime</i>) importance for	patient management
X is	of particular interest in of particular value in	treating X pathology

MOTS CLÉS POUR IDENTIFIER LES TRAVAUX ANTÉRIEURS

Recent papers	have explored have addressed (<i>aborder</i>)
Further studies	have shown have demonstrated

MOTS CLÉS POUR IDENTIFIER L'HYPOTHÈSE OU L'OBJECTIF

In this study, we (the authors)	will aim to intend to	investigate study explore carry out (<i>réaliser</i>) report (<i>rapporter</i>) look at
	assessed (<i>évaluer</i>)	
The purpose of this study	is to	determine
The present study	addresses (<i>aborder</i>) presents describes reports (<i>rapporter</i>)	

Les méthodes

The methods

- Dans une lecture critique, vous devez vérifier que la méthode et l'évaluation des critères de jugement sont correctes et adaptées à l'objectif de l'étude.
- La section "Methods" comprend les informations suivantes :

Étude thérapeutique Therapeutic study	Étude diagnostique Diagnostic study	Étude épidémiologique Epidemiological study
	L'objectif Objective	
	Le design Design	
	Les contrôles Controls Comparator (placebo, standard therapy and reference test) Matched control (pour les études épidémiologiques)	
	L'insu Blinding	
	Le recueil de données Data collection (retrospective, prospective and longitudinal)	
	L'échantillonnage des sujets Participant sampling et/ou La randomisation Randomisation	
	La population The population	
	Le lieu et la période The setting	
	Les mesures de critères de jugement principaux et secondaires Primary and secondary outcome measures	
	Les méthodes statistiques Statistical methods	
	La conduite éthique Ethical conduct	

2.1. Les objectifs d'une étude clinique – *Clinical trial objectives*

- Dans une étude thérapeutique, l'objectif est de rechercher une différence d'efficacité entre les deux interventions ou une meilleure prise en charge pour la même efficacité.

LEÇON DE LCA

LES OBJECTIFS D'UNE ÉTUDE CLINIQUE – CLINICAL TRIAL OBJECTIVES

De supériorité – Superiority / superior efficacy	L'objectif de l'essai est de déterminer si l'intervention / le traitement est <u>plus efficace</u> qu'un(e) autre pour une maladie donnée.
D'équivalence – Equivalence	L'objectif de l'essai est de confirmer que les deux interventions / traitements ne présentent <u>aucune différence</u> d'un point de vue clinique.
De non-infériorité – Non-inferiority	L'objectif de l'essai est de démontrer que la nouvelle intervention / le nouveau traitement est <u>au moins aussi efficace</u> que celle / celui habituellement utilisé(e) de façon cliniquement acceptable. La nouvelle intervention / le nouveau traitement peut réduire les effets indésirables, être mieux toléré(e), ou bien agir plus rapidement par rapport au traitement standard. Réduire le coût des traitements, leurs limitations et leurs inconvénients devient un objectif légitime et participe à l'innovation.
De tolérance – Tolerability	L'objectif de l'essai – souvent un objectif secondaire – est de démontrer que la nouvelle intervention / le nouveau traitement est bien toléré(e) ou sans danger pour une population saine ou malade.

- Dans une étude diagnostique, l'objectif est de valider (**validate**) un test diagnostique pour l'appliquer dans la pratique clinique (**clinical practice**). On compare un nouveau test (**index test**) à un test de référence (**reference** ou **standard test**) déjà validé.
- Les études épidémiologiques évaluent :
 - l'ampleur et la répartition (dans une population donnée) d'une maladie, d'un facteur de risque ou d'une pratique de soins ;
 - les facteurs qui influencent la survenue d'un événement de santé ;
 - l'impact d'une intervention (un traitement, un examen ou une campagne de prévention).

LEÇON DE LCA

LES OBJECTIFS D'UNE ÉTUDE DIAGNOSTIQUE – DIAGNOSTIC STUDY OBJECTIVES

L'exactitude diagnostique – Diagnostic accuracy	Elle démontre si un signe clinique, un élément biologique, un outil ou un examen morphologique peut permettre de diagnostiquer avec exactitude une maladie dans une population de patients.
Le dépistage – Screening	On cherche à identifier une maladie parmi la population générale.

LES OBJECTIFS DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES/OBSERVATIONNELLES – THE OBJECTIVES OF OBSERVATIONAL/EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Évaluer les performances d'un test diagnostique par rapport à un test de référence (gold standard)
Estimer la prévalence (prevalence) d'un problème de santé (health problem)
Estimer l'incidence (incidence) d'un problème de santé
Rechercher les facteurs de risque (risk factors) ou le pronostic (prognosis) d'une maladie
Évaluer l'effet d'une action de prévention (preventative medicine programme) telle qu'un régime ou un dépistage (screening)

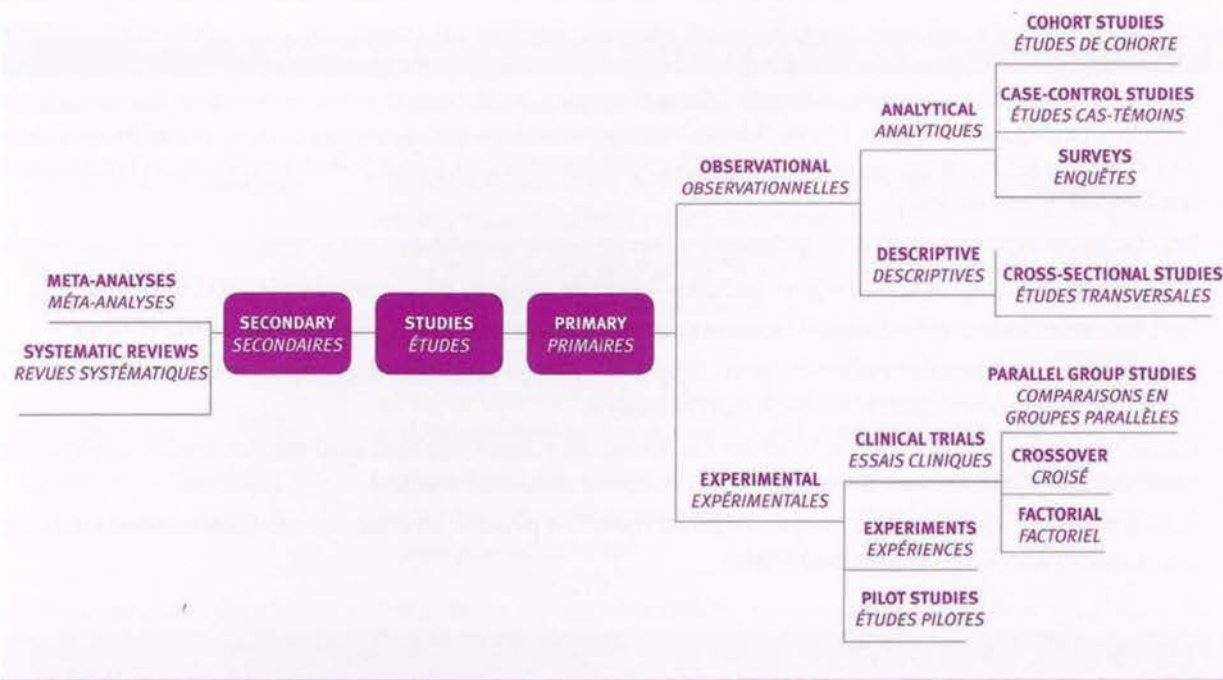
2.2. Le design de l'étude – The study design

- L'objet d'une étude médicale scientifique est souvent d'évaluer un traitement, une intervention, un test diagnostique, un programme de dépistage ou bien de faire une enquête épidémiologique. Chaque question de recherche nécessite un schéma d'étude (**design**) adapté. Le schéma est choisi en fonction des paramètres cliniques, pratiques et éthiques. On vérifie que le design est logique par rapport au traitement / à l'intervention ou à la question. Le *gold standard* pour les études thérapeutiques est l'essai contrôlé randomisé (**randomised control(led) study** ou **RCT**).
- Les études peuvent être **primaires** (**primary**) ou **secondaires** (**secondary**).
 - Sont **primaires**, les études observationnelles (**observational**) et expérimentales (**experimental**).
- Sont **secondaires**, les **méta-analyses** (**meta-analyses**) et les **revues systématiques** (**systematic reviews**).
- Dans les études **observationnelles**, on peut comparer – l'étude sera alors **analytique** (**analytical study**) – ou pas – l'étude sera alors **descriptive** (**descriptive study**).
- Parmi les études **analytiques**, on trouvera les études de cohorte (**cohort studies**), les études cas-témoins (**case-control studies**) et les études transversales (**cross-sectional studies**).
- Sont **expérimentaux**, les **essais cliniques** (**clinical trials**). Ils peuvent être **randomisés** (**randomised trials**) ou **non-randomisés** (**non-randomised trials**).

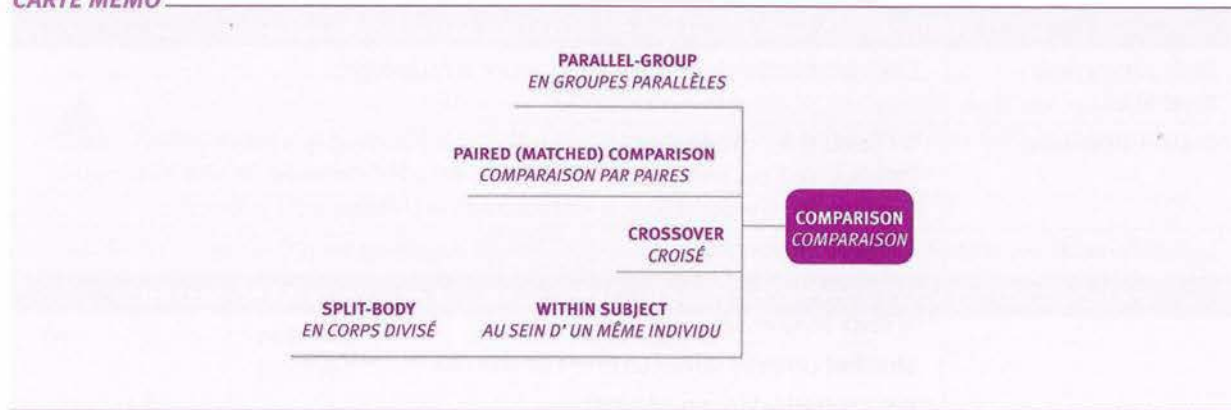
LEÇON DE LCA

LES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES – EXPERIMENTAL STUDIES	
L'expérience – Experiment	Une expérience effectuée sur un volontaire (volunteer) dans un environnement contrôlé (controlled environment).
L'étude pilote – Pilot Study	Un traitement ou une intervention que l'on effectue sur un petit groupe de sujets malades (ill/sick) afin d'en estimer soit l'efficacité (efficacy) soit la tolérance (tolerability).
L'essai clinique – Clinical trial/study	Un traitement ou une intervention que l'on effectue sur un groupe de sujets malades (ill/sick) ou sains (healthy) afin d'en évaluer l'efficacité (efficacy), la tolérance (tolerability) ou la non-infériorité (non inferiority). Phase I → healthy, specialised research hospital, very small numbers Phase II → ill, hospital, small groups Phase III → ill, hospital, large groups, preregistration Phase IV → ill, hospital or community, postregistration investigator driven / designed – minimal industry involvement

LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES/OBSERVATIONNELLES OBSERVATIONAL/EPIDEMIOLOGICAL STUDIES	
Les études de cohorte Cohort studies	Ces études comparent l'incidence d'un problème de santé chez des sujets exposés à un ou plusieurs facteurs de risque et chez des sujets non exposés.
Les études cas-témoins Case-control studies	Rétrospectives, elles mesurent des expositions et des facteurs de risque associés à une augmentation ou à une réduction d'une maladie.
Les études transversales Cross-sectional studies	Descriptives, elles recueillent des informations sur un problème de santé (maladie, facteur de risque, pratique de soins, etc.).
Les enquêtes Surveys	Elles permettent de recueillir des données (data collection) souvent à l'aide de questionnaires (questionnaires) pour mesurer les effets d'une intervention ou d'un traitement.



DESIGN DE L'ÉTUDE – STUDY DESIGN	
Comparaison en groupes parallèles – Parallel group study	Ce type d'essai compare deux traitements. Habituellement, un nouveau traitement (treatment group) est comparé à un traitement standard (control group).
Croisé – Crossover	Chaque sujet reçoit le traitement <u>et</u> le placebo (placebo), dans un ordre déterminé, généralement avec une période de sevrage (wash-out period), pour s'assurer que le premier traitement n'a pas d'effet sur le deuxième.
Factoriel – Factorial	L'étude vise à comparer les effets d'une molécule seule et en association (ex. comparaison du paracétamol, du dextropropoxifène, du paracétamol associé au dextropropoxifène et d'un placebo).
Comparaison par paires – Paired (or matched) comparison	Les sujets, qui reçoivent les traitements différents, sont appariés (matched) en fonction d'un ou de plusieurs facteurs (ex. âge, sexe, etc.).
Comparaison au sein d'un même individu – Within subject comparison	Un sujet subit une évaluation (assessment) avant et après l'intervention / le traitement. Les résultats sont analysés en termes de changement <u>au sein de</u> l'individu lui-même.
En corps divisé – Split-body / split-face	Souvent utilisé en dermatologie et ophtalmologie (ex. le placebo dans son œil droit et la molécule active dans son œil gauche).
Longitudinale – Longitudinal	Il s'agit d'une observation <u>répétée dans le temps</u> , par exemple, d'une maladie dans une population donnée. Le but de cette observation <u>récurrente</u> est de pouvoir analyser l'évolution (outcome) de la maladie au fil du temps.
Transversale – Cross-sectional	Il s'agit d'une observation <u>pendant un laps de temps déterminé</u> , par exemple, de la fréquence d'une maladie dans une population donnée.
Adaptatif – Adaptive	La réaction du patient est évaluée <u>tout au long de l'étude</u> et en fonction des résultats, le protocole est modifié au fur et à mesure (ex. ajustement des doses, changement de traitement, etc.).



2.3. Le contrôle d'erreurs – Controlling errors

- Dans une étude, il est important que les auteurs indiquent tous les contrôles d'erreurs : le témoin (**control**), la randomisation, les participants, le lieu et la période (**setting**) dans lesquels l'étude a été menée ou dans lesquels les données ont été recueillies.
- Dans une lecture critique, vous devez vérifier que les éléments suivants sont adaptés à l'objectif de l'étude.
- Les trois contrôles d'erreur sont :
 1. les biais (**biases**)
 - ▶ **control** (placebo, traitement de référence)
 - ▶ **blinding** (ouvert, simple/double/triple aveugle)
 - ▶ **randomisation** (double/simple et comment le processus a été mené)
 2. le lieu et la période (**setting**)
 - ▶ **when** (l'horaire, les dates, la saison)
 - ▶ **where** (laboratoire, communauté, centre de recherche)
 3. le recueil des données (**data collection**)
 - ▶ **prospective or retrospective**
 - ▶ **cross-sectional**

LEÇON DE LCA

LE CONTROLE DES BIAIS ET L'INSU – BIAS CONTROL AND BLINDING

Le contrôle – Control	<p>Le contrôle (control) est le témoin. Il sert à vérifier si l'effet observé est bien l'effet du traitement testé. Les contrôles sont souvent un placebo ou le traitement de référence (reference standard, reference test, current/standard treatment) en fonction des recommandations nationales ou internationales.</p> <p>Uncontrolled (<i>non-contrôlé</i>) Tous les participants reçoivent la molécule active.</p> <p>Placebo-controlled (<i>contrôlé contre placebo</i>) Un groupe reçoit le placebo et un groupe reçoit la molécule active. On compare les résultats de la molécule active avec ceux du placebo.</p> <p>Active-controlled (<i>contrôlé contre substance active</i>) Un groupe reçoit la nouvelle molécule et un groupe reçoit le <u>traitement standard</u>. On compare les résultats.</p>
Simple aveugle/insu – Single-blind	Seuls les sujets (participants) ne savent pas s'ils reçoivent le placebo ou la molécule active.
Double aveugle/insu – Double-blind	Les sujets et les investigateurs (investigators) sont aveugles (blinded). Ils ne savent pas qui reçoit le placebo ou la molécule active.

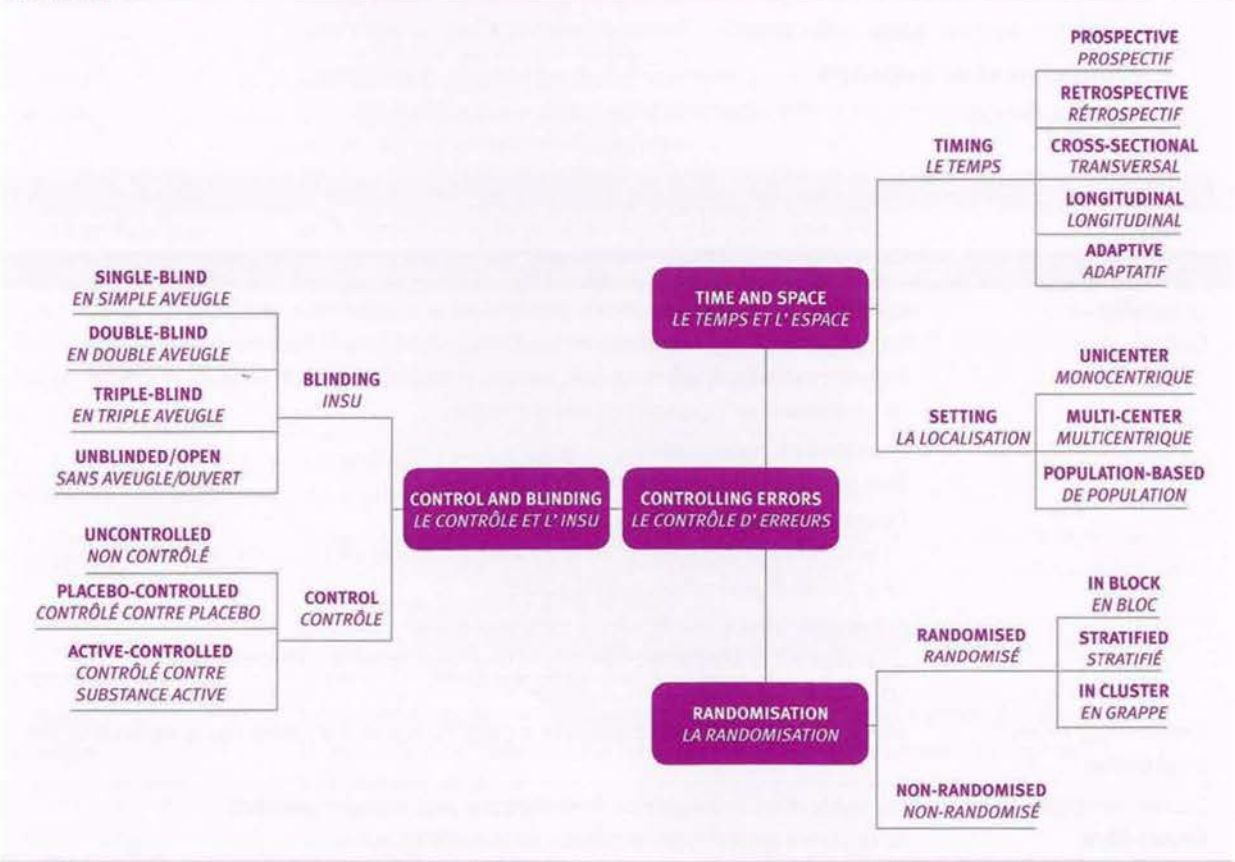


LE CONTROLE DES BIAIS ET L'INSU – BIAS CONTROL AND BLINDING (suite)	
Triple aveugle/insu – Triple-blind	Celui qui va évaluer le critère de jugement est aussi aveugle.
Ouvert – Open-label	Les sujets et les investigateurs savent qui reçoit le placebo et la molécule active. Parfois, il n'est pas pratique, voire impossible, de cacher l'intervention ou le traitement (par exemple, la radiothérapie, la kinésithérapie, la chirurgie, ou la galénique).
La randomisation – Randomisation	Randomised (<i>randomisé</i>) Les sujets sont répartis de façon aléatoire dans le groupe témoin et le groupe expérimental. In block (<i>randomisation par blocs prédéfinis</i>) Stratified (<i>stratifié</i>) suivant un critère de sélection Non-randomised (<i>non-randomisé</i>) Les sujets sont répartis de façon non-aléatoire.
Par grappes – Cluster	On ne randomise pas des individus mais des groupes (clusters) d'individus (ex. un village).

LE TEMPS –TIMING	
Prospective – Prospective	L'étude porte sur des phénomènes qui <u>vont</u> affecter un échantillon (sample) de population à partir d'informations recueillies (data collection) au fur et à mesure.
Rétrospective – Retrospective	L'étude porte sur des phénomènes qui <u>ont</u> affecté un échantillon de population à partir d'un recueil d'informations passées.

LA LOCALISATION – SETTING	
Multicentrique – Multi-center	L'étude se déroule simultanément sur plusieurs sites.
Monocentrique – Unicenter / Single-center	L'étude se déroule sur un seul site.
De population – Population-based	L'étude se déroule dans une population.

CARTE MÉMO



VOCABULAIRE CLÉ



Habituellement, ces informations se trouvent dans le premier paragraphe de la section "Methods". Souvent, dans un souci d'économie, l'auteur va regrouper ces informations dans la même phrase à côté du design de l'étude.

- Pour trouver, on cherche le verbe qui traduit une notion relative à la façon de mener une étude.

MOTS CLÉS (VERBES) POUR IDENTIFIER LA PHRASE QUI INDIQUE LE TYPE D'ÉTUDE ET LES CONTRÔLES

We	performed (effectuer)	a randomised control(led) trial
	conducted (mener)	
	employed (employer)	
	carried out (réaliser)	
	reported on (rapporter)	
Our study	took place (se dérouler)	in UK hospitals

MOTS CLÉS (VERBES) QUI DÉSIGNENT LE RECUEIL DE DONNÉES

We	obtained	data from various sources
	acquired	
	found	
	collected (recueillir)	
	conducted (mener)	our data collection

MOTS CLÉS (NOMS) QUI PERMETTENT D'IDENTIFIER LE LIEU

Location (Localisation géographique)	countries in Europe or province of X country, country areas (zones), cities, remote (éloigné) communities
Research centre (Centre de recherche)	<p>Hospital: inpatient (hospitalisation), teaching hospital (CHU), outpatient (consultations externes), clinic</p> <p>Community: general practice (cabinet de médecine générale), living in the community, community centre, baby health / care clinic</p> <p>Aged care facility: nursing home (maison de retraite médicalisée)</p> <p>School: kindergarten (crèche), pre-school, primary school, senior/secondary/high school (collège/lycée), university/college</p> <p>Occupational health (médecine du travail): work place, office staff, factory (usine) workers (ouvriers)</p>

2.4. Les participants – *Participants*

- Dans cette section, vous trouverez les critères d'inclusion (**inclusion criteria**) et les critères d'exclusion (**exclusion criteria**). Ils décrivent la population prévue ou les données sources. Lorsqu'il s'agit de décrire la population, ces critères doivent définir les malades mais également les contrôles.
- Les patients sélectionnés (**screened**) peuvent potentiellement participer à l'étude mais ont été exclus pour une raison ou une autre avant que leur participation n'ait commencé réellement.
- Les patients inclus (**included**) sont ceux qui sont éligibles (après avoir passé les critères d'inclusion et la randomisation, lorsqu'il y en a eu une) et ont participé à l'étude.
- Un patient peut être exclu (**excluded**) d'une étude s'il est trop malade ou s'il a reçu un autre traitement.

LEÇON DE LCA

- Pour une étude clinique ou diagnostique, on vérifie que la population prévue (**planned population**) dans chaque groupe se ressemble :
 - leur état de santé (**healthy** [*sain*] **volunteers, patients, subjects**)
 - leurs caractéristiques physiques et démographiques (**age, gender** [*sexe*], **child** [*enfant*], **ethnic origin, socioeconomic status** [*statut*], etc.)
 - leur diagnostic (**diagnosis, severity** [*gravité*], **disease duration**)
 - les comorbidités (**co-morbid conditions: cardiac disease, diabetes, obesity, renal disease, etc.**)
 - les principaux critères d'inclusion et d'exclusion (**inclusion and exclusion criteria**), des critères limités par des tests médicaux ou radiologiques.
- Pour une étude épidémiologique, on vérifie que les données (**data**) ou les informations cliniques (**medical records**) recueillies sont issues d'une recherche systématique, avec une méthodologie de recherche et une sélection claire et précise à partir de critères d'inclusion et d'exclusion définis.

VOCABULAIRE CLÉ



Attention ! Dans les méthodes, les auteurs doivent indiquer seulement les participants qu'ils espèrent inclure, randomiser et étudier dans leur étude. Ces mots ont une signification très spécifique dans la langue des études cliniques. Le nombre de personnes réellement incluses, randomisées ou traitées paraîtra dans les résultats.

Le verbe devrait donc être à la forme infinitive. Néanmoins, on trouve souvent, dans la littérature, des formes au passé.

MOTS CLÉS (VERBES) QUI INDIQUENT LA POPULATION À RECRUTER. CHAQUE MOT A UN SENS PRÉCIS.

Français	Synonymes anglais						Sens
recruter	screen / screened / screening recruit / recruited / recruitment						considéré comme approprié pour l'étude
sélectionner	choose	select	involve	be eligible	be suitable (être adapté)	consist of	considéré comme potentiellement approprié pour l'étude
inclure	include / were included / inclusion enrol / enrolled / enrolment						considéré comme approprié pour l'étude (d'après les critères d'inclusion)
randomiser	randomise / randomised / randomisation						a été randomisé
	randomised	assigned	allocated	given	allotted (attribuer)		à un groupe
exclure	excluded	not selected	not involved	ineligible (not eligible)	were not suitable (non adapté)		le participant a été exclu de l'étude
arrêter	discontinue	drop out (abandonner)	did not continue	did not finish	did not complete (ne pas terminer)		le participant a été inclus ou randomisé, mais n'a pas continué l'étude

MOTS CLÉS QUI DONNENT DES PRÉCISIONS SUR LES PARTICIPANTS

patient	une personne malade
person (people) living with...	une personne saine en dépit de sa maladie (ex. maladie mentale, diabète ou sclérose en plaques)
individual	une personne
sex	un homme (male) ou une femme (female)
age	neonate, infant (nourrisson), child, adolescent, young person, adult, women of child bearing age (les femmes en âge de procréer), menopausal women, elderly (les personnes âgées)
ethnic origin	European descent (de descendance) Middle Eastern (Moyen Orient) descent Asian descent African or African American (black) (Afro-américains) Hispanic/Latino Indian American/Native American (Indiens d'Amérique)
severity or intensity	mild (léger), moderate, severe
risk	at low-risk at high-risk





MOTS CLÉS QUI DONNENT DES PRÉCISIONS SUR LES PARTICIPANTS (suite)

grade	high grade disease low grade disease early-stage disease (<i>stade précoce</i>) late-stage disease (<i>stade avancé</i>)
population	un groupe d'individus
stratified	la population incluse consiste en plusieurs groupes d'individus avec un critère spécifique en commun (e.g. age bracket [<i>tranche d'âge</i>], education , socioeconomic level [<i>niveau</i>])
cohort	un groupe d'individus avec un point commun (e.g. diagnosis , severity , socioeconomic status)
national population register	registre national de population
hospital register	registre hospitalier

MOTS CLÉS (VERBES) QUI PERMETTENT D'IDENTIFIER LES CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Participants	presented with X disease (<i>présenter la maladie X</i>)
	met conditions (<i>remplir les conditions</i>)
	experienced (<i>ressentir</i>)
	were required to have (<i>on a exigé qu'ils...</i>)
	provided (<i>fournir</i>)
	had

PHRASES TYPES QUI PERMETTENT D'IDENTIFIER LES CRITÈRES D'INCLUSION

Patients were eligible if they...	presented with (a diagnosed condition)
	met (<i>remplir</i>) conditions ranging between one level and another (visual acuity, etc.)
	gave/provided signed informed consent (<i>consentement éclairé</i>)
	had x episodes of (symptoms)
	experienced at least (<i>au moins</i>) one episode of a symptom during (<i>pendant</i>) the last year
	had (not) improved (<i>aller mieux</i>) since the last treatment
Participants were required to have	a regular activity (sexual intercourse [<i>rapports sexuels</i>], exercise, meals, etc.)
Subjects were included if	they had a positive HIV test
Medical records were chosen	between X date and Y date
We included	only randomised controlled trials
We planned to enrol	women under the age of 40 presenting with a primary breast carcinoma

PHRASES TYPES QUI PERMETTENT D'IDENTIFIER LES CRITÈRES D'EXCLUSION

Patients were excluded if they...	were pregnant or unwilling (<i>refuser</i>) to take adequate contraception
	had severe renal failure (<i>insuffisance rénale</i>) defined by creatinine clearance < 30 mL/min according to Cockcroft & Gault formula and/or undergoing (<i>subir</i>) dialysis
	had had previous surgery that could affect the results

MOTS CLÉS QUI PERMETTENT D'IDENTIFIER LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

The primary outcome was	defined by	radiological findings
	defined on the basis of	
	confirmed by	
	based on	
	established by	
	described by	
	classified by	

2.5. Les critères de jugement – *Endpoints/outcomes*

- Le critère de jugement principal (**primary endpoint / variable / outcome**) répond à l'objectif principal de l'étude. Il est souvent paraclinique, mesurable quantitativement ou qualitativement. C'est le critère le plus important de l'étude sur lequel les calculs statistiques sont effectués.
- Le critère de jugement secondaire (**secondary endpoint / variable / outcome**) fournit des informations sur les effets thérapeutiques d'importance secondaire, les effets secondaires et la tolérance. Les données sur les résultats secondaires sont utilisées pour évaluer les effets supplémentaires du traitement ou de l'intervention non inclus dans le critère de jugement principal.
- Dans une lecture critique, il vous faut vérifier que le ou les critères de jugement principaux (**primary outcome / endpoint**) et le ou les critères de jugement secondaires (**secondary outcome / endpoint**) répondent à l'objectif de l'étude.
- Les objectifs principaux et secondaires d'une étude (e.g. **safety, efficacy, outcome**) sont mesurés à l'aide de critères de jugement prédéfinis (cliniques, biologiques ou radiologiques).

LEÇON DE LCA

Outcome	résulte d'un évènement (dans la langue courante, on dirait <u>l'état</u> du patient après une intervention ou un traitement ou sans traitement (prognosis))
Primary or secondary outcome / endpoint	représente le <u>résultat</u> du critère de jugement principal, qui est lié à l'objectif primaire (hypothesis), ou celui du critère de jugement secondaire, qui est lié à l'objectif secondaire. Pour tester l'efficacité d'un nouvel antalgique (primary objective), les auteurs ont mesuré la douleur (primary outcome) toutes les heures sur une échelle (primary outcome measure)
Clinical outcome	désigne le résultat d'un traitement ou d'une intervention sur un patient, plus précisément son <u>état clinique</u>
Surrogate endpoint (<i>critère d'évaluation substitutif</i>)	est un indicateur indirect de l'état de maladie ou de sa réponse au traitement. (e.g. biomarker).

- Voici quelques exemples de critères de jugement¹ :

la mortalité	mortality
la survie	survival
la mort	death
la survie sans progression de la maladie	progression-free survival
l'essoufflement	breathlessness
l'accouchement	delivery
la grossesse	pregnancy
la naissance (viable)	live birth
la fonction d'un organe	organ function
la couleur de la peau	skin colour
des frissons	shivering
des tremblements	tremors
le nombre de taches pigmentaires ou de rougeurs	number of spots
le temps (ex. le temps pour accoucher)	time (e.g. time to deliver)
l'amélioration sur une échelle de douleur	improvement on a pain scale
l'amélioration de la qualité de vie	improvement of quality of life
l'amélioration sur une échelle standardisée	improvement on a standardised scale

2.6. Les interventions – Interventions

- Dans une lecture critique, vous devez vous assurer que la description du traitement / de l'intervention (ou le recueil des données pour une étude épidémiologique) et les mesures du critère de jugement principal ont été clairement effectuées et reflètent bien l'objectif principal de l'étude. Par exemple :
 - l'administration du traitement
 - les paramètres cliniques mesurés
 - les outils choisis pour mesurer les critères de jugement principaux et secondaires (e.g. **clinical tests, medication use, rescue medication** [*médicaments de secours*] **use and adverse events**)
- Voici quelques exemples de paramètres² :

TYPE	EXEMPLE
Extrinsic markers	rescue medication (<i>médicaments de secours</i>) time to relapse (<i>rechute</i>)
Intrinsic markers	
<u>Clinical</u>	fever
<u>Radiological</u>	white marks on a scan
<u>Laboratory</u>	
Physiological	FEV ₁ (Forced Expiratory Volume)
Pharmacological	
Endogenous	cytochrome p450
Exogenous	paracetamol concentration
Microbiological	viral load (<i>charge</i>)
Haematological	INR (International Normalised Ratio)
Immunological	autoantibodies
Biochemical	serum hormone levels
Histological	biopsy
Genetic	HER2

1. Pour une liste exhaustive, voir la Section II.

2. Pour une liste exhaustive, voir la Section II.

VOCABULAIRE CLÉ

MOTS CLÉS (VERBES) QUI INDIQUENT LES TRAITEMENTS

The treatment was	administered	per os
	dispensed	
	applied	on the skin to the affected area
	chewed (<i>mâcher/croquer</i>)	
	swallowed (<i>avalier</i>)	
	sucked	
	placed	under the tongue
	received	supportive treatment
	were assigned	to the treatment group
	were given	baseline therapy
	were administered	X drug in a dose of x in the morning

MOTS CLÉS (ADVERBES ET ADJECTIFS) QUI INDIQUENT LES SÉRIES DE TRAITEMENTS

Patients were assigned to X treatment	followed by	x treatment cycles
	then	
	subsequently	
	thereafter (<i>par la suite</i>)	
Treatment was infused (<i>perfuser</i>)	continuously	
Doses were given	successively (<i>successivement</i>)	
Patients received	successive	treatments

MOTS CLÉS (VERBES) QUI INDIQUENT LES INSTRUCTIONS DONNÉES AUX PARTICIPANTS

Patients were asked to	complete (<i>remplir</i>)	a questionnaire
	record (<i>enregistrer</i>)	their daily activities in a diary (<i>un journal de bord</i>)
	keep a record of (<i>consigner</i>)	
	attend visits (<i>se rendre à</i>)	weekly, monthly or yearly
Patients were required to	undergo (<i>subir</i>)	radiotherapy before surgery
	measure	their blood sugar level



L'objectif principal (primary objective) répond à la question :

“Qu'est-ce que les chercheurs cherchent à déterminer ?”

Par exemple : “Est-ce que cette nouvelle molécule est un antalgique efficace ?”

Le critère de jugement principal (primary outcome) répond à la question :

“Qu'est-ce que les chercheurs ont mesuré pour tester leur hypothèse ?”

Par exemple : “Les chercheurs ont mesuré la réduction de la douleur”.

La mesure du critère principal (primary outcome measure) répond à la question :

“Quel outil de mesure les chercheurs ont-ils utilisé ?”

Par exemple : “Les chercheurs ont mesuré la douleur à l'aide d'une échelle à intervalles spécifiques”.

MOTS CLÉS (VERBES) QUI INDIQUENT LES PROCÉDURES		
Patients	provided (<i>fournir</i>)	samples of blood and urine
	underwent (<i>subir</i>)	surgery
Concentrations of X	were measured	with a commercially available machine (ELIZA or other)
Tissue biopsies	were obtained	2 hours after the injection
Venous blood samples	were collected	into anticoagulant-free tubes
	were stored	in freezers at -50° C
	were snap-frozen (<i>congeler immédiatement</i>)	at -20° C or below
Cytological smears (<i>prélèvements</i>)	were prepared	using X device (<i>appareil</i>)
Total RNA	was extracted	
Blood pressure	was taken	daily (<i>tous les jours</i>) twice a day (<i>deux fois par jour</i>)
Aseptic techniques	were used	weekly
Needle (<i>aiguille</i>) biopsy	was done	under general anesthesia
Cervical injections	were given	with a 25 gauge (<i>calibre</i>) spinal needle
Each node (<i>ganglion</i>)	was sectioned	at 3mm levels
Results	were recorded	monthly
	were indexed	repeatedly
Tests	were performed	in duplicate
We	used	ELIZA to measure concentrations in plasma or serum

2.7. Les statistiques – Statistics

- Pour les calculs statistiques, vous devez partir du principe où il n'y a pas de différence significative entre les résultats des deux groupes (**null hypothesis**).
- La taille de l'échantillon (**sample size**) est le nombre de participants prévus que les chercheurs doivent analyser (**analyse**) dans l'étude. Si la taille de l'échantillon est suffisante pour détecter comme significatif (**significant**) l'effet d'une donnée, on dit qu'elle est **powered**. Si l'étude n'a pas assez de participants, on dit qu'elle est **underpowered**. Le nombre de sujets à inclure (**include**) est souvent supérieur au nombre analysé pour pouvoir prendre en compte le nombre de sujets qui ne terminent pas l'étude (**drop-outs**).
- Le calcul du nombre de sujets nécessaires (**number needed to treat [NNT]**) pour démontrer une efficacité doit être systématique et expliqué clairement.

LEÇON DE LCA

Le risque α (α risk)	Risque de se tromper en <u>rejetant</u> l'hypothèse nulle (false positive). Il est généralement fixé à 5 %. ($p > 0.05$)
Le risque β (β risk)	Risque de se tromper en <u>acceptant</u> l'hypothèse nulle (false negative). Il est généralement fixé à 10% / 20%, ce qui donne une puissance (power) a priori de 80 % ou 90 %.
L'écart (deviation)	L'écart qu'on souhaite démontrer au niveau du critère de jugement principal (outcome measure). Plus on désire un petit écart d'efficacité, plus il faudra inclure de patients.





Incidence du critère de jugement (outcome measure incidence)	Plus l'incidence d'un critère de jugement est rare, plus il faudra inclure de patients.
Le taux d'erreur de type I (family wise error rate [FWER])	Il s'agit de la probabilité de faire une ou plusieurs fausses découvertes, ou « erreurs de type I », parmi toutes les hypothèses alors que l'on effectue des tests à hypothèses multiples.

2.8. La conduite éthique – *Ethical conduct*

- Les directives de la Déclaration d'Helsinki (**the Declaration of Helsinki**) en 2008 et la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) des bonnes pratiques cliniques (BPC) (**the International Conference on Harmonisation (ICH) of Good Clinical Practice ([GCP])**) garantissent la qualité éthique et scientifique des études cliniques.
- Dans une lecture critique, vous devez vous assurer que l'étude a été conçue et menée conformément aux directives de bonnes pratiques cliniques (**Good clinical practice guidelines**). Par exemple, vérifiez que l'étude a reçu l'accord (**approval**) d'un comité éthique (**ethics committee**) ou d'un groupe d'experts (**review panel**) indépendant, que les sujets ont signé un consentement éclairé (**informed consent**), que les investigateurs (**investigators**) sont qualifiés (**qualified**), qu'il y a eu un contrôle qualité (**quality control**), qu'il n'y a pas de conflit d'intérêt majeur (**conflict of interest**), que la confidentialité (**privacy**) a été respectée, etc.

VOCABULAIRE CLÉ

PHRASES TYPES QUI INDIQUENT LA CONDUITE ÉTHIQUE		
Written informed consent (<i>consentement éclairé</i>)	was obtained	from all patients participating in the study
	was signed	by all patients included in the study
The protocol	was endorsed (<i>approuver</i>)	by ethics committees
This study	was approved	by an institutional review board
Ethics approval	was obtained	from the institutional ethics review committee
Approval for the study		
The study	was conducted	according to good clinical research practices

Les résultats

The results

- Dans cette section, les résultats principaux sont présentés de façon objective et concise, sans commentaire. On n'y trouve que les données et les analyses qui ont été prévues au début de l'étude et décrites dans la méthodologie. Une étude est conçue uniquement par rapport à son objectif principal. Méfiez-vous des conclusions tirées de données qui ne seraient pas liées à l'objectif principal.
- Voici ci-dessous les informations et l'ordre dans lequel elles apparaissent :
 1. le nombre des participants
 - a) qui ont été dépistés (**screened**), enrôlés (**enrolled**), randomisés (**randomly assigned**) et qui ont reçu le traitement ;
 - b) auprès desquels on a analysé le critère de jugement principal (**primary outcome**) ;
 - c) qui ont été perdus de vue (**lost**) et exclus (**excluded**) après la randomisation pour une raison ou une autre.
 2. les dates renvoyant aux périodes de recrutement (**recruitment**) et de suivis (**follow-up**) ;
 3. la mesure du critère de jugement principal (**primary outcome measure**) et sa significativité (**significance**), accompagnées de la puissance (**power**) et du niveau de confiance (**confidence level**) ;
 4. les effets indésirables (**adverse events**) rapportés et des précisions sur leur prévisibilité ;
 5. et toute analyse intermédiaire (**interim**) ou post-hoc (**post hoc**).
- Dans une lecture critique, vous devez vous assurer que les sujets prévus ont bien tous terminé l'étude, et ce, dans le temps imparti.
- Souvent, un diagramme de flux (**flow chart**) illustre le nombre de patients éligibles, randomisés et inclus (cf. figure 1). On trouve également le nombre de participants qui ont et qui n'ont pas terminé l'étude, et pour chaque groupe, le nombre de participants inclus dans chaque analyse.

MOTS CLÉS QUI PERMETTENT D'IDENTIFIER LE NOMBRE DE PARTICIPANTS RÉELLEMENT INCLUS.

X participants	were involved (impliquer)	in the study
	were included	
	were enrolled	
	were allocated	
	participated	

FIGURE 1. SCREENING, RANDOMISATION AND INCLUSION



MOTS CLÉS QUI PERMETTENT D'IDENTIFIER LE NOMBRE DE PATIENTS EXCLUS		
X participants	were excluded	from the study
	were withdrawn (<i>retirer</i>)	
	were not randomised	
	did not participate	in the study
X patients	withdrew	their consent

- Dans une lecture critique, vous devez vous assurer que les groupes sont comparables.
- Les caractéristiques cliniques et démographiques de base (**baseline demographic and clinical characteristics**) des patients sont reportées dans le premier tableau des résultats.

3.1. Les études thérapeutiques – *Therapeutic studies*

- Dans une lecture critique, vous devez vérifier que l'auteur fait apparaître le résultat concernant le critère de jugement principal (**primary outcome measure**), pour chaque groupe, avec sa précision (**p-value** or **95% confidence interval**) ainsi qu'une différence significative (**significant difference**) entre les deux populations, les deux traitements ou les deux interventions.

LEÇON DE LCA

p-value	A-t-on augmenté ou diminué l'incidence (incidence) d'un événement ?
95% confidence interval (CI)	A-t-on diminué le risque relatif (relative risk) de décéder (of death), de présenter une maladie (present with a disease) ou de rechuter (relapse) ?

- Vous devez vérifier ensuite :
 - les autres critères de jugement (**secondary outcome measures**) pour avoir une idée de la tendance (**trend**) ;
 - l'analyse intermédiaire (**interim analysis**) ;
 - les analyses en sous-groupes (**subgroup analyses**) ;
 - et l'analyse post-hoc (**post hoc analysis**).

LES ESSAIS RANDOMISÉS CONTRÔLÉS – RANDOMISED CONTROLLED TRIALS (RCT)	
La significativité statistique – Statistical significance	Il est improbable que le résultat obtenu soit dû au hasard.
La différence cliniquement pertinente – Clinically relevant difference	Une différence perçue par le patient ou l'investigateur.
Le rapport de cote – Odds ratio	Il représente la variation de la proportion, par exemple, de sujets malades par rapport aux sujets sains, entre les deux groupes. Ainsi, si la proportion de sujets malades par rapport aux sujets sains ne varie pas entre les deux groupes (OR = 1), cela signifie que le traitement n'a pas d'effet.
Le risque relatif – Relative risk	Il mesure le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre.
La valeur p – p-value	Il s'agit de la probabilité, calculée grâce au test statistique, que l'on va comparer à la valeur seuil (threshold) du risque α (en général 5 %) de se tromper en rejetant l'hypothèse nulle.
L'intervalle de confiance – Confidence interval	Il identifie une fourchette de valeurs, situées de part et d'autre de l'estimation, et où l'on peut être confiant à 95 % pour trouver la valeur réelle (si $\alpha = 5\%$).

3.2. Le type d'analyse – *Type of analysis*

LES ESSAIS RANDOMISÉS CONTRÔLÉS (ERC) – RANDOMISED CONTROLLED TRIALS (RCT)	
L'analyse en intention de traiter – Intention to treat analysis	Elle est le reflet de la "vraie vie". Elle prend en compte la <u>totalité</u> des patients inclus dans l'essai à partir du moment où ils ont été randomisés, même s'il existe, pour certains d'entre eux, des déviations par rapport au protocole.
L'analyse per protocole – Per protocol analysis	Seuls <u>les patients qui sont allés jusqu'au bout</u> de l'essai dans les conditions prévues au départ sont analysés. C'est le <i>gold standard</i> pour une étude de non-infériorité.

ÉVITER LES ERREURS (LES BIAIS DANS LES ERC) – AVOIDING ERROR (BIASES IN RCTS)	
De sélection – Selection	Les sujets (participants) choisis doivent être représentatifs de la population malade en termes de diagnostic, de gravité, de caractéristiques démographiques, de période et de lieu de traitement (setting). Soit il existe une différence entre les caractéristiques de départ des groupes à comparer, soit le groupe témoin n'est pas suffisamment représentatif.
De réalisation – Performance	Les deux groupes ne sont pas traités de la même manière durant l'essai.
D'évaluation – Evaluation	La mesure du critère de jugement n'est pas réalisée de la même manière dans les deux groupes.
D'attrition – Attrition	Soit les sorties d'essai (dropouts) sont plus fréquentes dans un groupe que dans l'autre, soit il manque des données sur l'évolution de l'état des patients randomisés.

LA SÉCURITÉ (LES EFFETS INDÉSIRABLES) - SAFETY (ADVERSE EVENTS)	
Un effet indésirable – An adverse event	Toute réaction nocive et non-intentionnelle à un produit, se manifestant à quelque dose que ce soit, doit être considérée comme un effet indésirable du médicament.
Un effet secondaire grave – A serious adverse event	<ul style="list-style-type: none"> – entraîne la mort ; – menace le pronostic vital ; – exige l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son hospitalisation ; – entraîne une invalidité ou une incapacité persistante ou marquée ; – entraîne une malformation congénitale.
Arrêt prématuré – Premature discontinuation	Abandon ou arrêt avant la fin prévue de l'étude.

3.3. Les études diagnostiques et épidémiologiques – *Diagnostic and epidemiological studies*

- Pour un test diagnostique avec une valeur seuil (**cut-off value**) – soit avec un résultat positif soit avec un résultat négatif (par ex. une biopsie) – l'exactitude (**accuracy**) est souvent exprimée sous la forme de résultats par paires (**paired results**) : la sensibilité (**sensitivity**) et la spécificité (**specificity**) ou la valeur prédictive positive (**positive predictive value [PPV]**) et la valeur prédictive négative (**negative predictive value [NPV]**).
- Pour une étude épidémiologique, les résultats doivent répondre à l'objectif principal : le taux (**rate**), le rapport de cotes (**odds ratio**), le risque relatif (**relative risk**), la sensibilité (**sensitivity**) ou la spécificité (**specificity**).

ÉTUDES DIAGNOSTIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES - DIAGNOSTIC AND EPIDEMIOLOGICAL STUDIES	
La valeur prédictive – Predictive value	Il s'agit de la probabilité qu'une condition soit présente en fonction du résultat à ce test. La valeur prédictive positive (positive predictive value PPV) est la probabilité que la condition (ex. VIH) soit présente lorsque le test (ex. ELISA) est positif. La valeur prédictive négative (negative predictive value NPV) est la probabilité que la condition ne soit pas présente lorsque le test est négatif.
La sensibilité [ou sélectivité] – Sensitivity	Elle mesure la capacité d'un test à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée.
La spécificité – Specificity	Elle mesure la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.
Le rapport de vraisemblance – Likelihood ratio	Sensibilité et spécificité sont combinées pour obtenir une mesure de l'efficacité du test diagnostique.
La validité – Validity	Il s'agit de la qualité d'un test à mesurer effectivement ce qu'il est censé mesurer.

- Pour certains tests diagnostiques, il arrive que la différence entre un résultat positif et un résultat négatif n'apparaisse pas suffisamment clairement. Dans ce cas, les résultats sont souvent exprimés par l'aire sous la courbe (**curve**) de la sensibilité en fonction de la spécificité ou courbe ROC (**ROC AUC**)³.

3. Area under the curve.

VOCABULAIRE CLÉ

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI PERMETTENT D'IDENTIFIER LES RÉSULTATS

La population

baseline characteristics (caractéristiques de base)	
X people	were included in the study
	completed the study
We	analysed x samples
Specimens	were collected from
Questionnaires	
Interviews	were completed
X patients	reported symptoms
At study close (à la fin de l'étude)	x participants survived
At data cut-off (à l'arrêt du recueil de données)	

Findings (results or events found during the study)

Résultats

The overall incidence (l'incidence totale)	was x	
The mean change from baseline		
An improvement	was observed	in x patients
The overall prevalence rate (le taux de prévalence global)	was x per x	persons/people
There was		a positive / negative correlation between
		a positive relationship between
		a link between
X was		associated with Y
There was		(little) evidence for
X	differs	with respect to sex and age

Les résultats chiffrés

the percentage		
the mean (la moyenne)		
the rate (le taux)		
the standard deviation (l'écart-type)		
the variance		
the median		
the frequency		
The occurrence of X	was	an independent predictor of Y

MOTS CLÉS (ADVERBES) QUI DÉCRIVENT UNE TENDANCE

dramatically (*de manière spectaculaire*), considerably, sharply (*brusquement*), hugely (*énormément*), significantly, moderately, slightly (*légalement*), suddenly (*soudainement*), rapidly, steadily (*régulièrement*), gradually, slowly (*lentement*)

MOTS CLÉS (ADJECTIFS) QUI DÉCRIVENT DES RÉSULTATS

dramatic (*spectaculaire*), considerable, sharp (*brusque*), huge (*énorme*), significant, moderate, slight (*léger*), sudden (*soudain*), rapid, steady (*stable*), gradual, slow (*lent*)

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI PERMETTENT DE QUANTIFIER

deux fois plus que	twice as much/many as (e.g. twice as many patients (<i>comptable</i>) as, twice as much amoxicillin (<i>non-comptable</i>) as)
moins (<i>comptable</i>)	fewer
moins (<i>non-comptable</i>)	less
total ou global	overall
trois fois plus élevé que	three times as high as
être deux fois plus grand que	be twice the size of
être moitié moins grand que	be half the size of
un tiers	one third
être beaucoup plus élevé que	be much higher than
être multiplié(e) par deux, trois, quatre, etc.	increase twofold, threefold, fourfold, etc.
le doublement, triplement	a twofold, threefold increase
occuper la première, deuxième place	rank first, second
avoir plus de risque de	be more likely to
la plupart	most/most of the
le moins	the least
une tendance à la hausse / baisse	a downward / an upward trend
une baisse / baisser	a decrease/decrease
une chute / chuter	a drop/drop
un déclin / décliner	a decline/decline
tomber à	fall to
une augmentation / réduction significativement plus importante de la moyenne	a significantly greater mean increase / reduction
une augmentation / augmenter	an increase/a rise, increase/rise
augmenter de 10%	rise/increase by 10%
une augmentation de 10%	an increase of 10%
une amélioration	an improvement
varier avec	vary with
il n'y avait pas de différence significative entre	there was no significant difference between

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI DÉSIGNENT LA RÉUSSITE D'UN TRAITEMENT		
successful treatment		
treatment success		
complete resolution		
survival		
X months later	the treatment effect	persisted
		continued

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI DÉSIGNENT L'ÉCHEC D'UN TRAITEMENT		
failing treatment		
treatment failure		
worsening (l'aggravation)		
death		
X months later	the treatment effect	stopped
		diminished

- Les résultats sont souvent décrits à partir de supports visuels. Voici, ci-dessous, la terminologie dont vous aurez besoin pour lire et comprendre la nature de ces supports et la description qui en est faite.

MOTS CLÉS QUI PERMETTENT DE DÉCRIRE DES TABLEAUX, DES GRAPHIQUES ET DES FIGURES	
représenter	represent
montrer	show
illustrer	illustrate
démontrer	demonstrate
des preuves	evidence
une preuve	a piece of evidence
un document visuel	a visual
un graphique	a graph
une figure	a figure
une carte	a map
sur la figure 2	on figure 2
un tableau	a table
un camembert	a pie chart
un histogramme	a bar chart/a bar graph
une courbe	a line graph / a curve
une gaussienne	a bell curve
une sigmoïde	an S-curve chart/a sigmoid
une courbe de saturation	a saturation curve
une boîte à moustache	a box(-and-whisker) plot
un schéma	a schematic diagram
une légende	a key





une colonne	a bar/a column
l'axe vertical	the y axis
l'axe horizontal	the x axis
la répartition	the distribution
la comparaison (avec/entre)	the comparison (with/between)
un cas	a case
régulièrement réparti(es)	evenly distributed
aléatoire	random
linéaire	linear
zone hachurée	hatched area
gris clair	light grey
gris foncé	dark grey
en haut	at the top
en bas	at the bottom
à gauche	on the left
à droite	on the right
de chaque côté	on either side
derrière	behind
devant	in front of
en dessous	below
au-dessus	above
au-delà	beyond
à l'intérieur	inside
à l'extérieur	outside
parmi	among
de...à...	from...to...
selon	according to
dépendant de	depending on
indépendamment de	regardless
une ligne droite	a straight line
une ligne en pointillés	a dotted line
une ligne continue	a plain line
un sommet/un pic	a peak
un plateau	a plateau
une tendance	a trend
un point	a dot
un carré	a square
un cercle	a circle
un astérisque	an asterisk
le sexe	the gender
les chiffres	the figures
pondéré	weighted
l'échelle	the scale

La discussion

The discussion

- La section "Discussion" a pour objectif premier de répondre à la question posée dans l'introduction. Elle permet également à l'auteur de mettre en relief les résultats les plus probants, de comparer l'étude avec d'autres études similaires, de souligner la force (**strength**) et les limites (**limitations**) de l'étude, de formuler des nouvelles hypothèses (réurrence de *could* 'pourrait'), de proposer de nouvelles pistes de recherche (réurrence de *should* 'devrait') et de préciser ce que les résultats représentent pour un patient ou un contexte donné.
- La section "Discussion" a comme objectif de :

1) Répondre à la question posée dans l'introduction :

- In this systematic review, the 13 included trials totalling more than 15 900 participants indicate that sexual abstinence [...] programmes for prevention of HIV infection **do not decrease or exacerbate sexual risk among youths in high income countries** (*les programmes d'abstinence ne font pas baisser et n'augmentent pas le risque sexuel parmi les jeunes des pays riches*).

De l'article "Sexual abstinence only programmes to prevent HIV infection in high income countries: systematic review"

BMJ, 2007, 335:248

2) Mettre en relief les résultats les plus probants :

- In between person analyses, adjusted for age and sex, **we found** that people taking varenicline had increased hazards (*ont plus de risques*) of the adverse events investigated. However (*cependant*), when we compared periods of treatment with periods of non-treatment within the same person [...], **we found** no associations with suicidal behaviour, suspected and convicted (*reconnu*) criminal offending (*infractions pénales*), transport accidents, or suspected and convicted traffic offences (*infractions au code de la route*).

De l'article "Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study"

BMJ, 2015, 350:h2388

3) Comparer l'étude avec d'autres études similaires :

- Indeed, **few** (*peu de*) **prospective studies have examined** the association of light (*léger*) to moderate alcohol consumption, the most prevalent levels of alcohol intake (*la prise*), with risk of total cancer. Our findings that light to moderate alcohol drinking was not appreciably associated with risk of total cancer in women and men **was consistent** (*correspondre*) **with findings from women in the British Million Women study**.

De l'article "Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies"

BMJ, 2015, 351:h4238.

- **To the best of our knowledge** (*à notre connaissance*), this is **the largest follow-up study to date** (*jusqu'à présent*) among patients with gastric precancerous mucosal lesions—both for sample size and length (*longueur*) of follow-up.

De l'article "Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population"

BMJ, 2015, 351:h3867

4) Souligner la force de l'étude :

- The main **strength** of this study was that it combined care in the emergency department with ongoing (*régulier*) care once the patient was admitted to a hospital ward. [...] **This is the first study** to look at this vulnerable period between emergency care and inpatient (*hospitalisation*) management.

De l'article "PAin SoluTions In the Emergency Setting (PASTIES)—patient controlled analgesia versus routine care in emergency department patients with non-traumatic abdominal pain: randomised trial"

BMJ, 2015, 350:h3147

5) Souligner les limites de l'étude :

- The study **was limited to** patients who underwent (*subir*) gastroscopy with biopsy for clinical indications. This group may differ from the general population in several ways, and our findings **cannot be readily generalised to** non-patients (or healthy people who undergo screening).

De l'article "Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population"

BMJ, 2015, 351:h3867

- Some outcomes **may also have been misclassified**, especially where episodes of attempted suicide or self harm (*l'auto-mutilation*) are not reported. [...] A further **limitation** is that the underlying (*sous-jacent*) biology of suicide and attempted suicide is **poorly understood** (*mal compris*) so there is no established pharmacological rationale (*la logique*) for the relations we have identified.

De l'article "Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database"

BMJ, 2015, 350:h517

6) Formuler des hypothèses :

- Another **potentially** important effect of air pollution that is pertinent to stroke (*l'AVC*) is the risk of atrial arrhythmias, which **could** predispose to thromboembolic events. It is **plausible** that the association between short-term exposure to air pollution and cerebrovascular events are a result of these important mechanistic pathways (*les voies*).

De l'article "Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis"

BMJ, 2015, 350:h1295

7) Proposer de nouvelles pistes de recherche :

- Our findings **raise questions and opportunities for further** investigation. For example, **future studies should consider** other designs, such as the self controlled case series [...]. Such studies **should also evaluate** additional outcomes such as overall bleeding (*les saignements*) and benefits such as reduction in thromboembolic stroke. Another novel anticoagulant—apixaban—is now available (*disponible*) and **should also be evaluated** as a comparator in **future** studies.

De l'article "Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study"

BMJ, 2015, 350:h1585

8) Comparer avec des connaissances (études) déjà établies :

- Ballester and colleagues **previously** (*précédemment*) **underlined** (*souligner*) the discrepancy (*la disparité*) between presumed preoperative stage on MRI and final histology.
De l'article "Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO)"
Lancet oncology, 2011: 469-467
- The current trial **confirms and builds** on the results of **previous** (*antérieur*) case studies.
De l'article "A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma"
NEJM, 2015, 372:735-746

9) L'utilité clinique du test recherché ou des résultats trouvés (sont-ils généralisables dans la pratique clinique ?) et les implications pour les décideurs :

- Finally, our study population was representative of older people of Quebec, which makes the findings **generalisable**.
De l'article "Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study"
BMJ, 2014, 349:g5205
- This evidence **supports** the use of drugs for pain relief to improve function in these conditions [...].
De l'article "Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials"
BMJ, 2015, 350:h1225

VOCABULAIRE CLÉ

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI INDIQUENT LA RÉPONSE À LA QUESTION POSÉE DANS L'INTRODUCTION

This evidence	indicates
	shows
	demonstrates
	validates
These results	provide evidence for (fournir la preuve)
	illustrate
	reveal
	support (appuyer)
This study	investigated
	researched

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI INDIQUENT LA MISE EN RELIEF DES RÉSULTATS LES PLUS PROBANTS

We	found
This study design	allowed (permettre)
The treatment	resulted in a significantly higher risk
	resulted in a significantly lower risk
Risk	increased with
	decreased with
Survival	was less than
	was more than
Treatment	stimulated
	inhibited
	increased
	showed a trend (une tendance) towards (vers)

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI INDIQUENT LA COMPARAISON DE L'ÉTUDE AVEC D'AUTRES ÉTUDES SIMILAIRES

Our study	as compared to (comparé(e) à)	previous studies
	was congruent/consistent with (conforme à)	the literature
Our results	lie within the range (se situer dans la fourchette)	of studies previously reported
	as shown before	in previous studies
	are similar to	these of previous authors
Our findings	confirm	results from previous work / studies
	build on (tirer partie de)	

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI SOULIGNENT LES LIMITES DE L'ÉTUDE	
This study	was limited by
The limits	of this study include
This study	was restricted by

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI SOULIGNENT LA FORCE DE L'ÉTUDE	
An added value	of our research was
The strengths	of this study were
Our study population	was representative of

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI INDIQUENT LA FORMULATION DES HYPOTHÈSES	
	It is possible that
	It is plausible that
	It is conceivable that
	It is likely (<i>probable</i>) that

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI INDIQUENT LES NOUVELLES PISTES DE RECHERCHE		
These findings	provide an opportunity for	further research
We suggest	further research	to confirm these results
A larger controlled study	would	confirm these preliminary results
Studies with	a longer follow up	would make it possible to evaluate the long term risk of
We found X	although the clinical implications	are unknown
		remain unknown

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI INDIQUENT LA CAUSE	
This	is due to is caused by results from (<i>résulter de</i>) can be attributed to accounts for (<i>représenter</i>)

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI INDIQUENT LA DÉDUCTION	
This	indicates reveals uncovers (<i>mettre au jour</i>) implies (<i>impliquer</i>) suggests assumes (<i>supposer</i>)

MOTS CLÉS ET PHRASES TYPES QUI INDIQUENT L'EFFET	
This	leads (us) to (<i>conduire à</i>) results in (<i>entraîner</i>) triggers (<i>déclencher</i>) generates (<i>engendrer</i>)

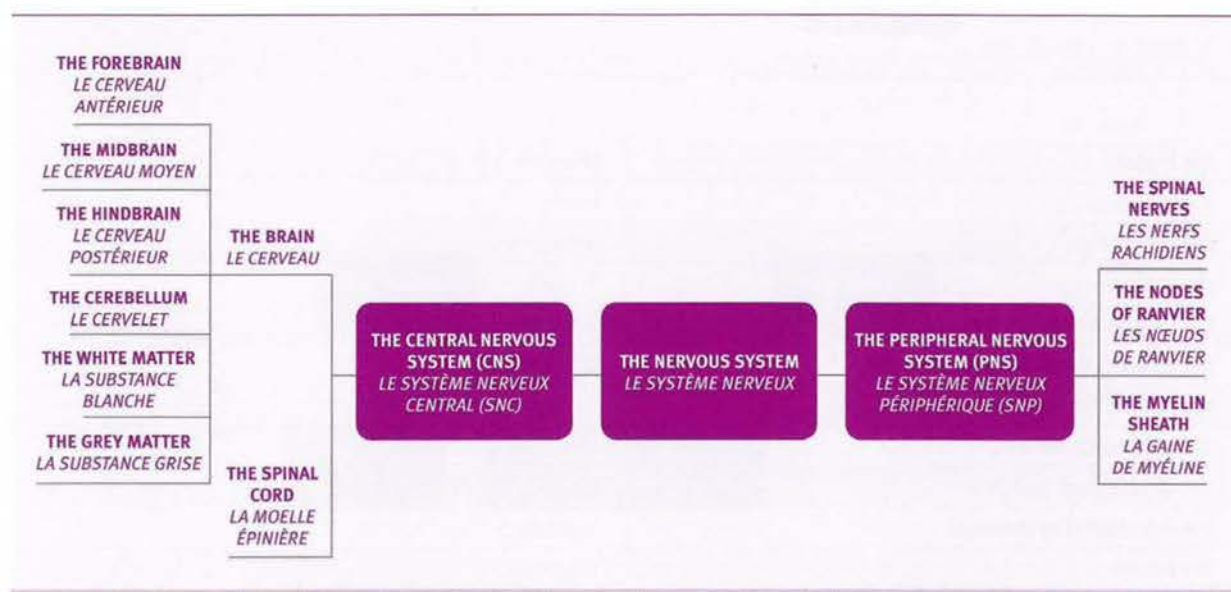
Partie II

COMPRENDRE LA TERMINOLOGIE MÉDICALE – *UNDERSTANDING THE MEDICAL TERMINOLOGY*

L'anatomie de base par appareil/système

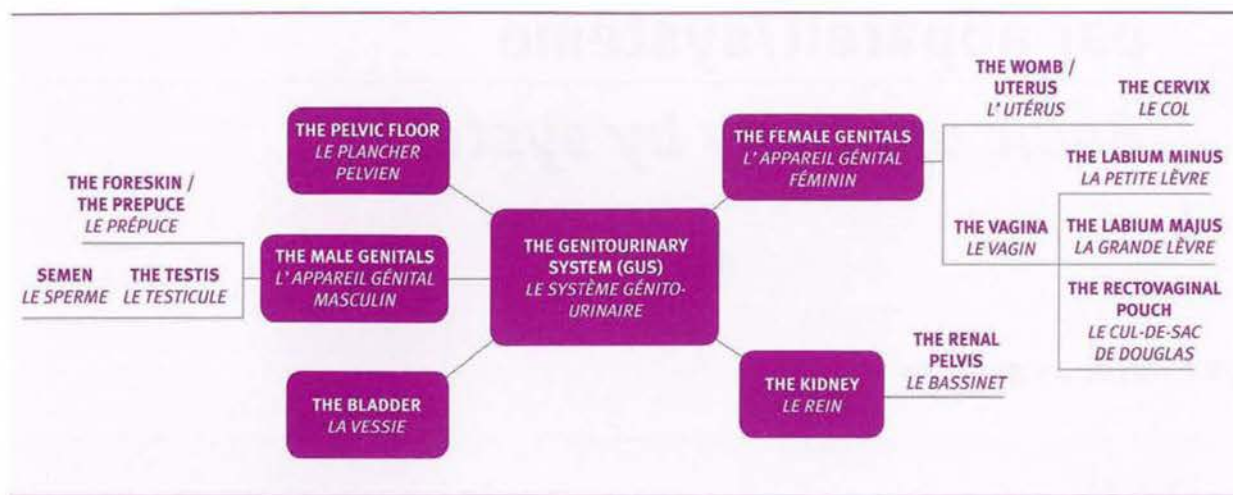
Basic anatomy by system

The nervous system



the brain	le cerveau
the brain stem	le tronc cérébral
the cerebellum (pl. cerebella)	le cervelet
the forebrain (the prosencephalon)	le cerveau antérieur (le prosencéphale)
the midbrain (the mesencephalon)	le cerveau moyen (le mésencéphale)
the hindbrain (the rhombencephalon)	le cerveau postérieur (le rhombencéphale)
the medulla oblongata	le bulbe rachidien (la médulla oblongata)
the myelin sheath	la gaine de myéline
the nodes of Ranvier	les nœuds de Ranvier
the peripheral nervous system	le système nerveux périphérique
the spinal cord	la moelle épinière
the white matter	la substance blanche
the grey matter	la substance grise

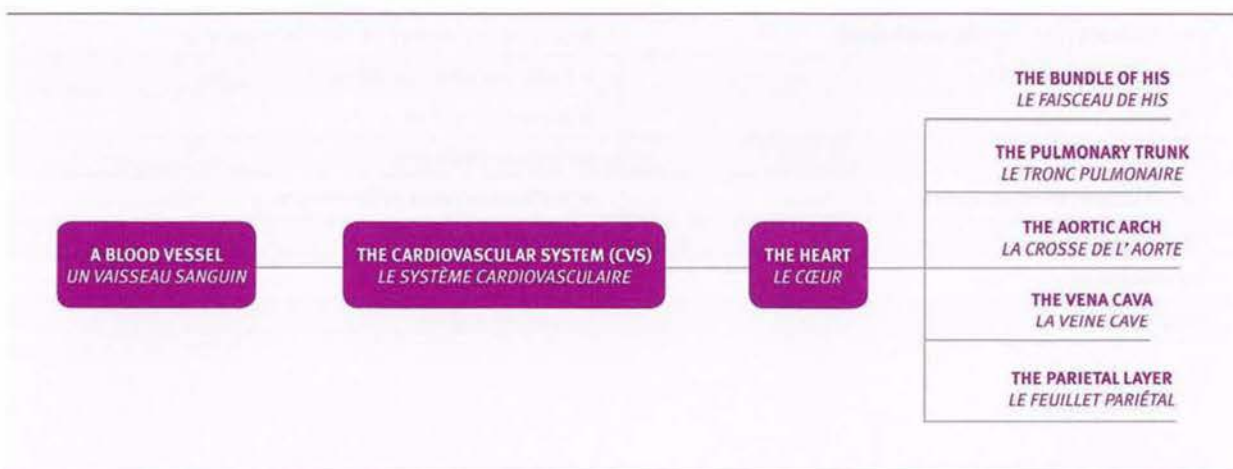
The genitourinary system (GUS)



the bladder	la vessie
the kidney	le rein
the renal pelvis	le bassinnet
the vagina	le vagin
the labium majus (pl. labia majora)	la grande lèvre
the labium minus (pl. labia minora)	la petite lèvre
the womb* ¹ (the uterus)	l'utérus
the cervix (pl. cervices)	le col
the rectovaginal pouch	le cul-de-sac de Douglas
the foreskin* (the prepuce)	le prépuce
the semen	le sperme
the testis (pl. testes)	le testicule
the pelvic floor	le plancher pelvien

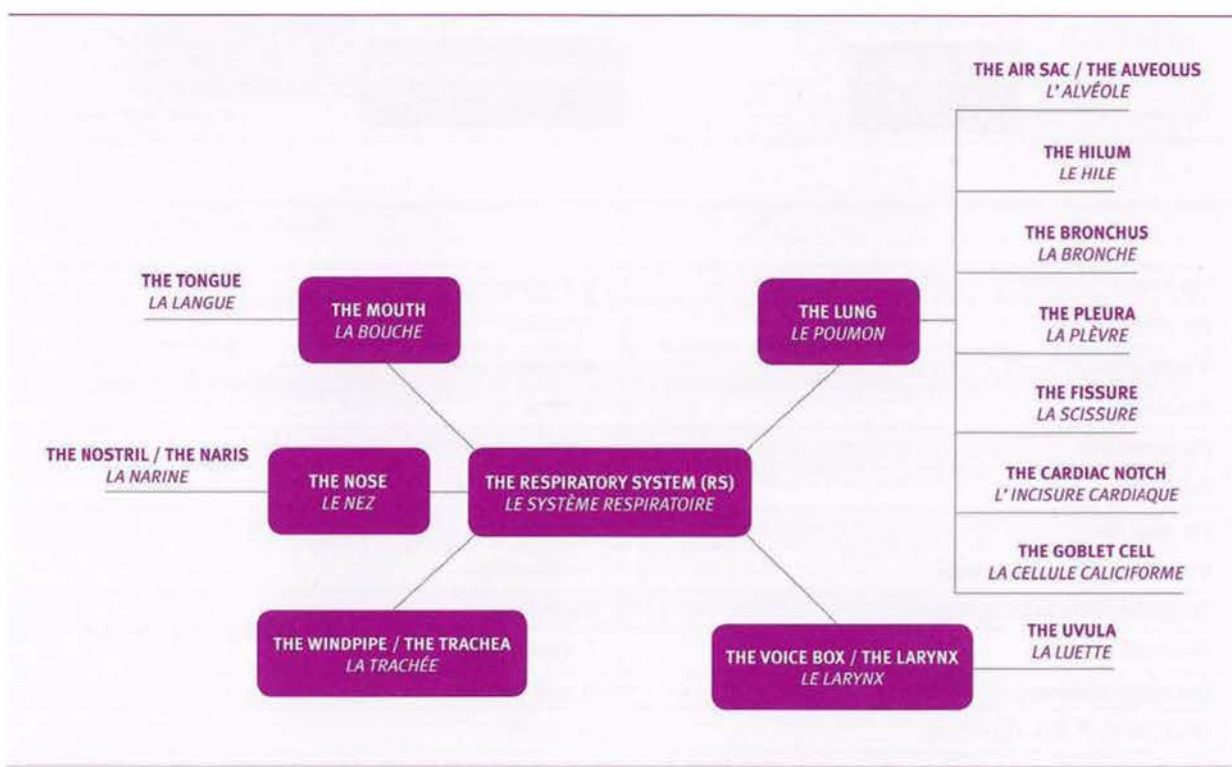
1. L'astérisque indique que le terme appartient à la langue courante.

The cardiovascular system (CVS)



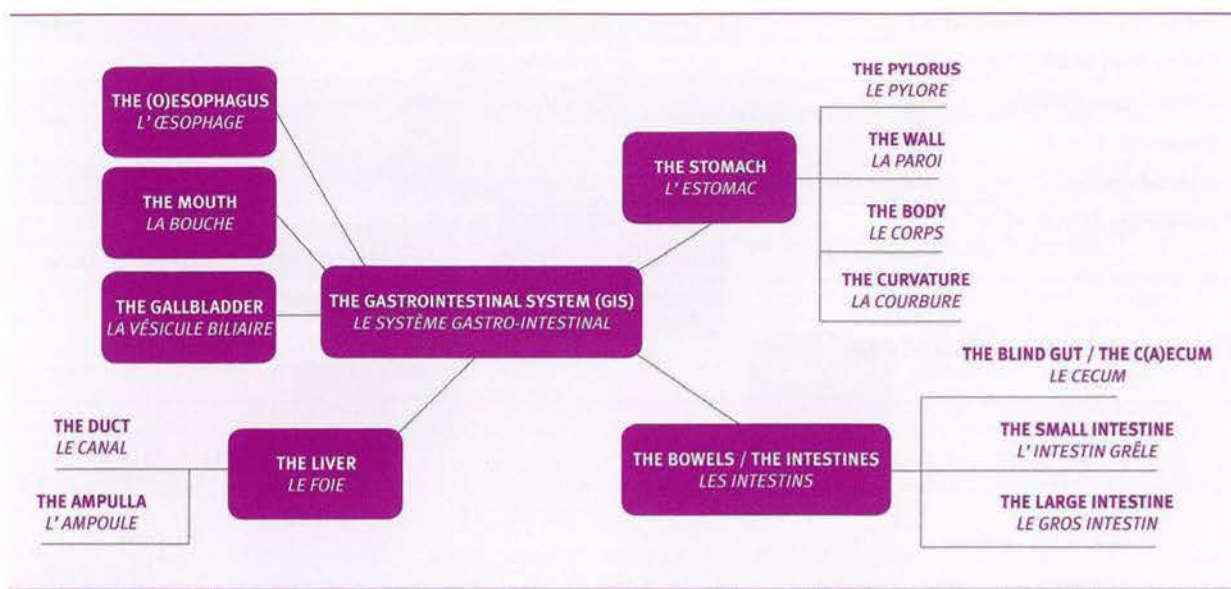
the heart	le cœur
The aortic arch	la crosse de l'aorte
the vena cava (pl. venae cavae)	la veine cave
the parietal layer	le feuillet pariétal
the pulmonary trunk	le tronc pulmonaire
the blood	le sang
a blood vessel	un vaisseau sanguin
the bundle of HIS	le faisceau de HIS

The respiratory system (RS)



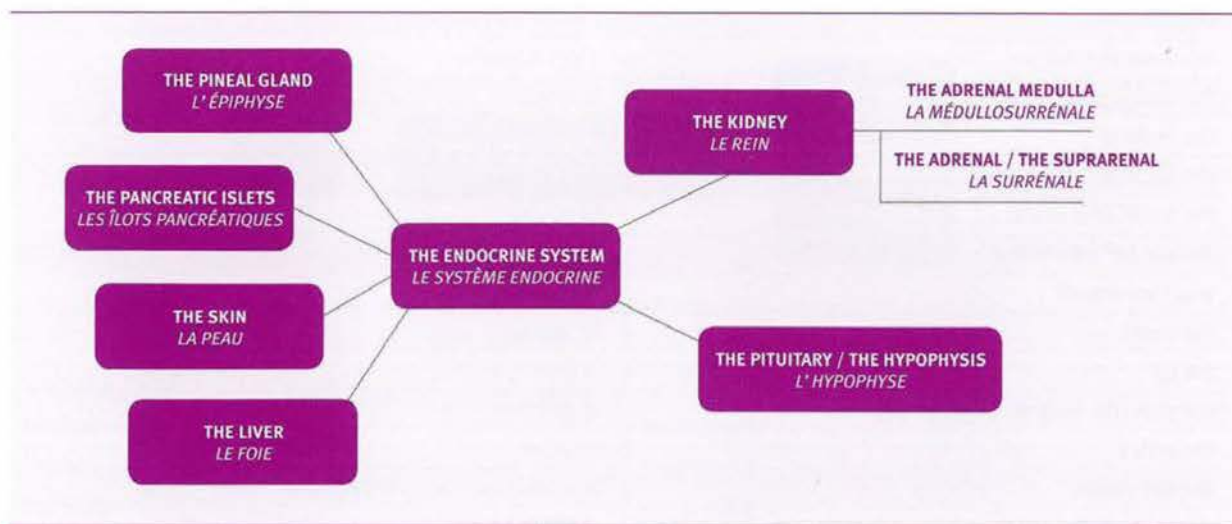
the lung	le poumon
the cardiac notch	l'incisure cardiaque
the fissure	la scissure
the hilum	le hile
the goblet cell	la cellule caliciforme
the pleura (pl. pleurae)	la plèvre
the alveolus (pl. alveoli)	l'alvéole
the bronchus (pl. bronchi)	la bronche
the nose	le nez
the nostril* (the naris, pl. nares)	la narine
the voice box* (the larynx)	le larynx
the windpipe* (the trachea)	la trachée

The gastrointestinal system (GIS)



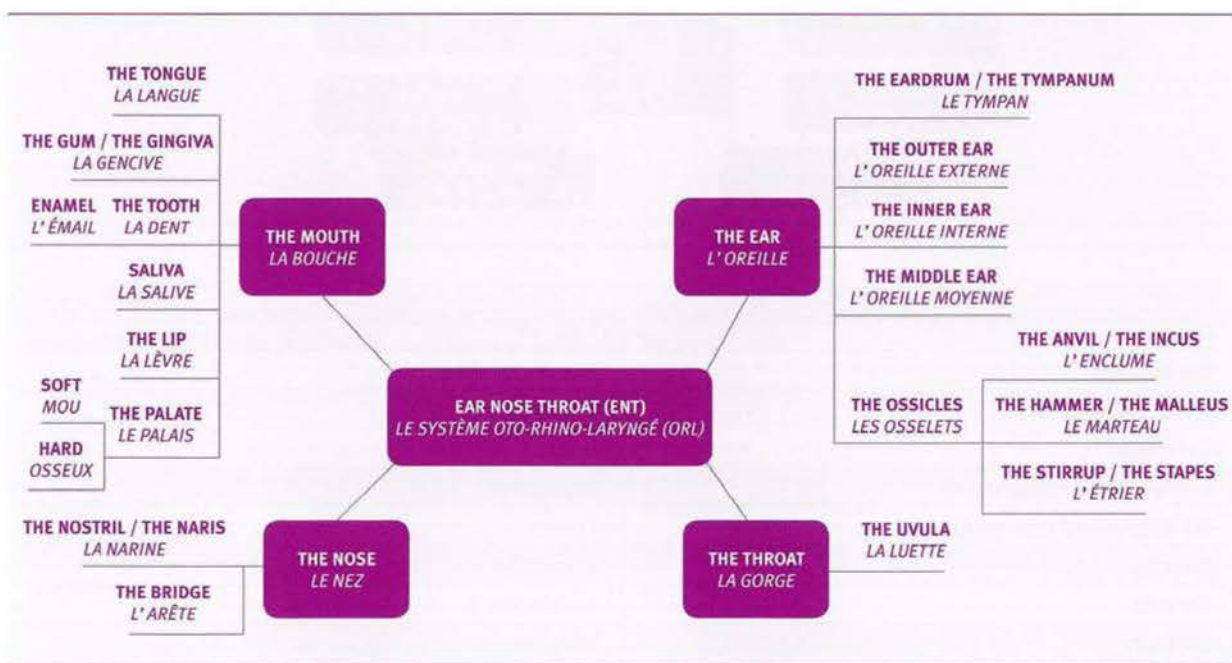
the mouth	la bouche
the stomach	l'estomac
the pylorus	le pylore
the body	le corps
the curvature	la courbure
the wall	la paroi
the ampulla	l'ampoule
the bowels* (the intestines)	les intestins
the gullet* (the (o)esophagus)	l'œsophage
the small intestine	l'intestin grêle
the large intestine	le gros intestin
the blind gut* (the c(a)ecum)	le cecum
the liver	le foie
the gallbladder	la vésicule biliaire
the duct	le canal
the navel* (the belly button*, the umbilicus)	l'ombilic

The endocrine system



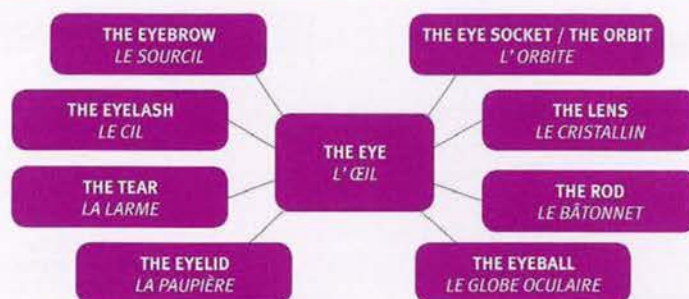
the pituitary (the hypophysis)	l'hypophyse
the kidney	le rein
the adrenal (the suprarenal)	la surrénale
the adrenal medulla	la médullosurrénale
the pineal gland (the pineal body)	l'épiphyse
the liver	le foie
the pancreatic islets	les îlots pancréatiques
the skin	la peau

Ear Nose Throat (ENT)



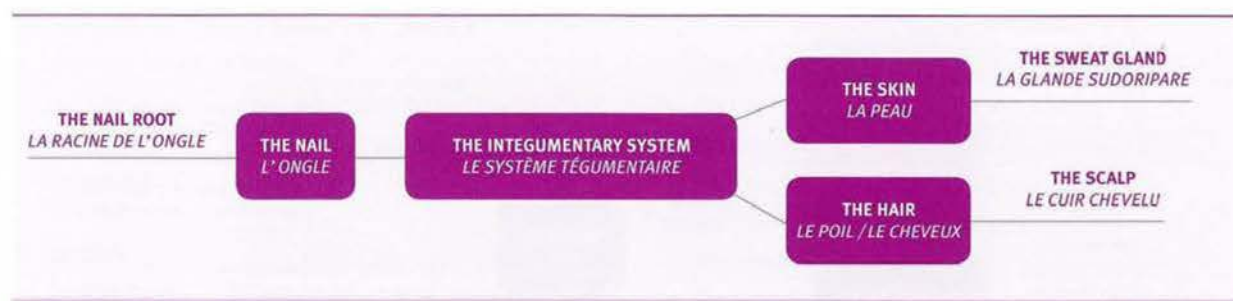
the ear	l'oreille
the outer ear (the external ear)	l'oreille externe
the middle ear	l'oreille moyenne
the inner ear	l'oreille interne
the eardrum	le tympan
the ossicles	les osselets
the hammer* (the malleus)	le marteau
the anvil* (the incus)	l'enclume
the stirrup* (the stapes)	l'étrier
wax* (cerumen)	le cerumen
the mouth	la bouche
the lip	la lèvre
the gum (the gingiva, pl. gingivae)	la gencive
the saliva	la salive
the soft palate	le palais mou / le voile du palais
the hard palate	le palais osseux
the teeth (sg. a tooth)	les dents
the throat	la gorge
the tongue	la langue
the uvula	la luette
the enamel	l'émail
the nose	le nez
the nostril* (the naris, pl. nares)	la narine

The eye



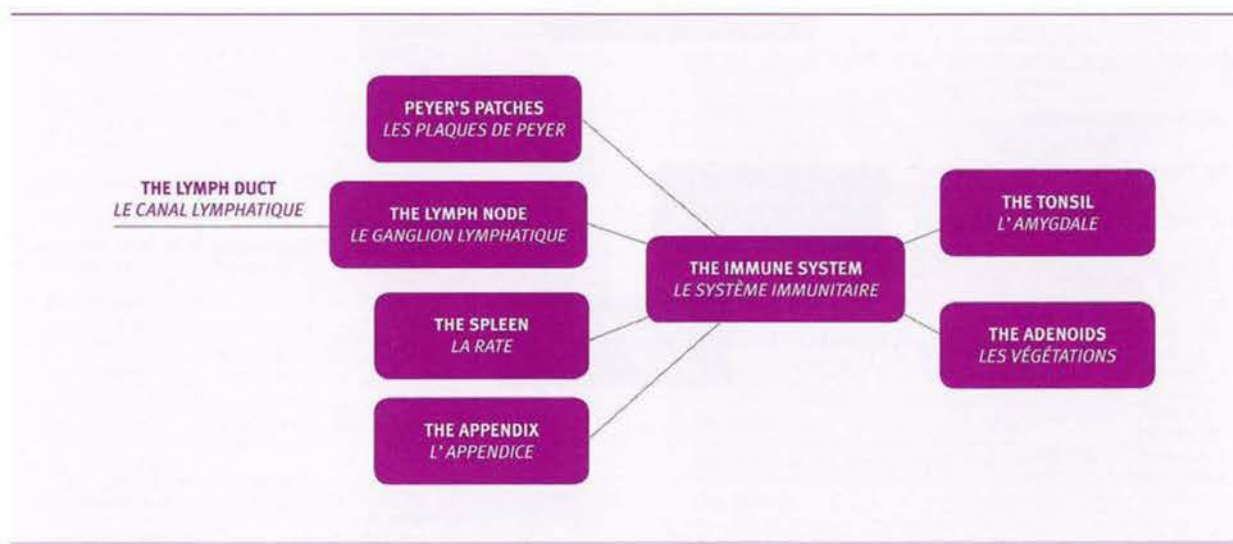
the eye	l'œil
the eyeball*	le globe oculaire
the eyebrow	le sourcil
the eyelash	le cil
the eyelid* (the blepharon)	la paupière
the eye socket* (the orbit)	l'orbite
the lens	le cristallin
the rods	les bâtonnets
the tears	les larmes

The integumentary system



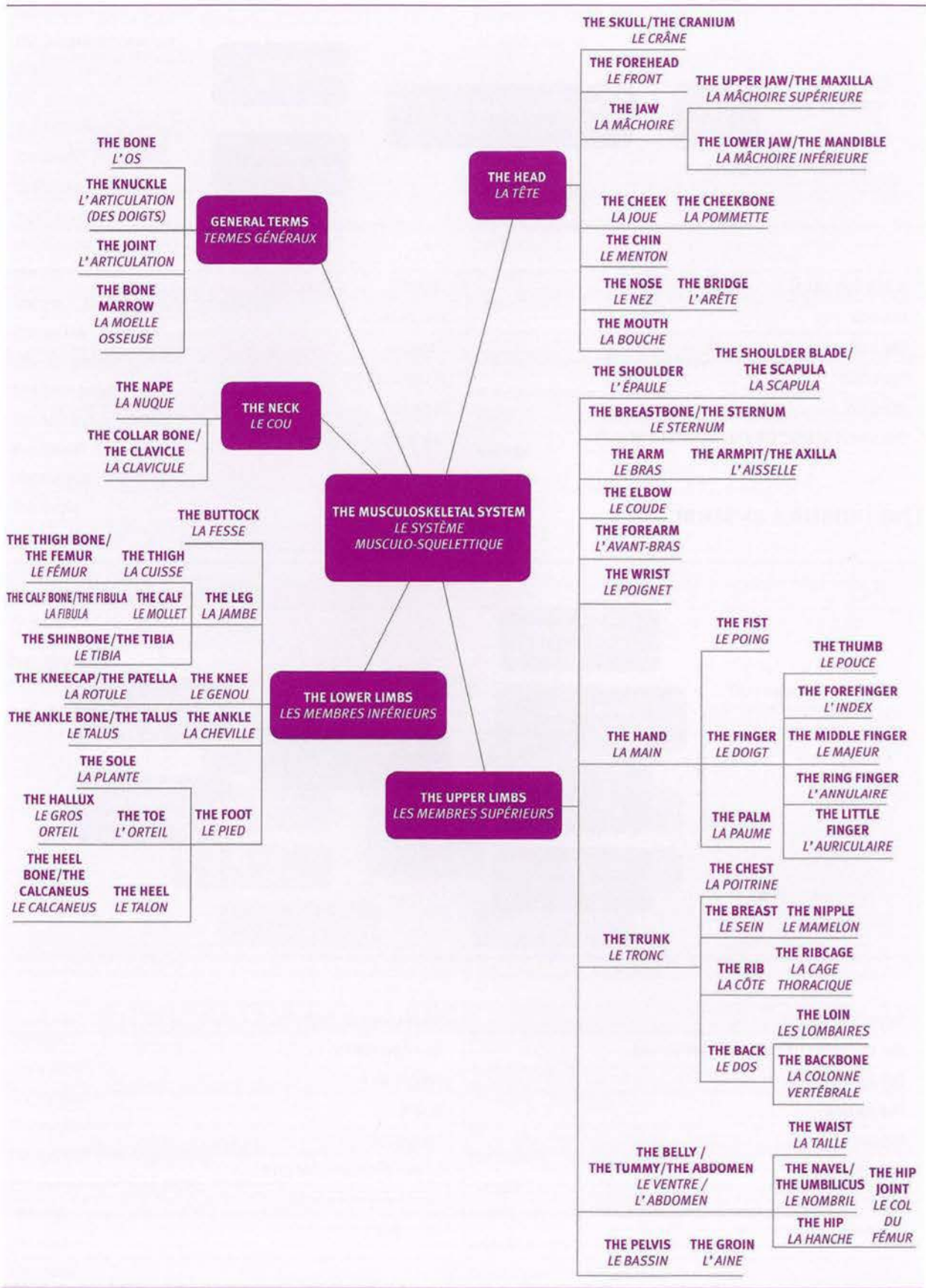
a hair (pl. hairs)	un poil
the hair	les cheveux
the nail	l'ongle
the scalp	le cuir chevelu
the skin	la peau
the sweat gland* (the sudoriferous gland)	la glande sudoripare

The immune system



Peyer's patches	les plaques de Peyer
the adenoids (the pharyngeal tonsil)	les végétations
the appendix	l'appendice
the spleen	la rate
the tonsil	l'amygdale
a lymph node	un ganglion lymphatique
a lymphatic duct	un canal lymphatique
a lacteal	un chylifère

The musculoskeletal system²



the ankle	la cheville
the ankle bone (the talus)	le talus
the arm	le bras
the armpit* / the underarm* (the axilla)	l'aisselle
the back	le dos
the backbone* (the vertebral column)	la colonne vertébrale
the belly* / the tummy* (the abdomen)	l'abdomen
the big toe* (the hallux)	le gros orteil
the bone	l'os
the bone marrow	la moelle osseuse
the breast	le sein
the breastbone* (the sternum)	le sternum
the buttock	les fesses
the calf (pl. calves)	le mollet
the calf bone (the fibula)	la fibula
the cheek	la joue
the cheekbone	la pommette
the chest	la poitrine
the chin	le menton
the collar bone (the clavicle)	la clavicule
the elbow	le coude
the finger	le doigt
the fist	le poing
the foot (pl. feet)	le pied
the forearm	l'avant-bras
the forefinger	l'index
the forehead	le front
the groin	l'aîne
the hand	la main
the heel	le talon
the heel bone (the calcaneus)	le calcanéus

2. The order in the table is alphabetical.

the hip	la hanche
the hip joint	le col du fémur
the jaw	la mâchoire
the joint	l'articulation
the knee	le genou
the kneecap* (the patella)	la rotule
the knuckle	l'articulation des doigts
the leg	la jambe
the little finger / the pinky*	l'auriculaire
the loin	les lombaires
the middle finger	le majeur
the nape	la nuque
the neck	le cou
the nipple* (the ma(m)milla)	le mamelon
the palm	la paume
the pelvis	le bassin
the rib	la côte
the ribcage* (the thoracic cage)	la cage thoracique
the ring finger	l'annulaire
the shinbone (the tibia)	le tibia
the shoulder	l'épaule
the shoulder blade* (the scapula)	l'omoplate/ la scapula
the skull* / the cranium	le crâne
the sole	la plante
the thigh	la cuisse
the thigh bone (the femur)	le fémur
the thumb	le pouce
the toe	l'orteil
the trunk	le tronc
the waist	la taille
the wrist	le poignet

Les maladies, classes thérapeutiques et examens principaux par appareil

CHAPITRE 2

The essential diseases, drug classes and tests by system

NEUROLOGY AND PSYCHIATRY	
symptoms/conditions	
multiple sclerosis (MS)	la sclérose en plaques
Bell's palsy	la paralysie de Bell
Lou Gehrig's disease (amyotrophic lateral sclerosis; ALS)	la maladie de Charcot (la sclérose latérale amyotrophique)
dementia	la démence
a seizure	une crise
a tremor	un tremblement
awkwardness/clumsiness	la maladresse
drowsiness	la somnolence
spastic	infirme moteur cérébral
fainting	l'évanouissement
suicidal thoughts	des pensées suicidaires
memory impairment	des troubles de la mémoire
a loss of consciousness	une perte de conscience
paranoid	paranoïaque
avoidant	évitant
eating disorders	les troubles des conduites alimentaires
mood disorders	les troubles de l'humeur
lead poisoning	le saturnisme
drug classes/therapeutic procedures	
antidepressants	les antidépresseurs
anticonvulsants	les anticonvulsifs
barbiturates	les barbituriques
lithium salts	les sels de lithium
shock therapy* (electroconvulsive therapy)	la sismothérapie (les électrochocs)
behavio(u)ral therapy	la thérapie comportementale
investigations	
a lumbar puncture (LP) (a spinal tap*)	une ponction lombaire
the clock drawing test	le test de l'horloge

UROLOGY AND NEPHROLOGY

symptoms/conditions

strangury	difficulté à uriner
loin pain	une douleur dans les reins (lombaire)
thirst	la soif
discharge	des écoulements
overactive bladder	une vessie hyperactive
impotence	l'impuissance
acute renal failure (ARF)	l'insuffisance rénale aiguë
end-stage renal disease (ESRD)	l'insuffisance rénale terminale (IRT)
urinary tract infection (UTI)	une infection urinaire

drug classes/equipment

loop diuretics	les diurétiques de l'anse
a urinary catheter	une sonde urinaire
a bed pan (a commode)	un bassin

investigations

blood urea nitrogen (BUN)	l'azote uréique sanguin
rectal examination (RE)	un toucher rectal
mid-stream urine (MSU)	l'urine à mi-miction
urinalysis (urine analysis)	une analyse d'urine

CARDIOLOGY

symptoms/conditions

a heart murmur	un souffle au cœur
shortness of breath (SOB) (breathlessness)	l'essoufflement
narrowing of the arteries	le rétrécissement des artères
thickening of the arteries	l'épaississement des artères
a clot* (an embolus)	un caillot
heart failure	l'insuffisance cardiaque
angina pectoris	l'angine de poitrine
myocardial infarction (MI)	l'infarctus du myocarde
aneurysm	l'anévrisme

drug classes/therapeutic procedures

beta blockers	les bêtabloquants
antianginals	les anti-angineux
antiplatelets	les antiagrégants plaquettaires
blood thinners*	les anticoagulants
a coronary artery bypass grafting (CABG)	un pontage coronarien
cardiopulmonary resuscitation (CPR)	la réanimation cardio-pulmonaire
mouth-to-mouth resuscitation	le bouche-à-bouche

investigations

a resting ECG	un ECG de repos
a stress ECG	un ECG d'effort

PNEUMOLOGY	
symptoms/signs/conditions	
cough	la toux
wet cough	la toux grasse
dry cough	la toux sèche
sputum* (phlegm)	des expectorations
breathing difficulty	une difficulté respiratoire
wheezing	des sifflements
crackles	des craquements
chest pain	une douleur thoracique
finger clubbing (Hippocratic fingers)	l'hippocratisme digital
a pleural effusion	un épanchement pleural
pleurisy	la pleurésie
pulmonary embolism	l'embolie pulmonaire
cystic fibrosis (mucoviscidosis)	la mucoviscidose
respiratory failure	l'insuffisance respiratoire
chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	la broncho-pneumopathie chronique obstructive
whooping cough (WC) (pertussis)	la coqueluche
small cell lung carcinoma	le carcinome bronchique à petites cellules
asbestos	l'amiante
coal	le charbon
drug classes	
bronchodilators	les bronchodilatateurs
decongestants	les décongestionnants
investigations	
pulmonary function test (PFT)	l'examen fonctionnel des poumons
blood gases	les gaz du sang

HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGY	
symptoms/conditions	
rectal bleeding	des saignements rectaux
piles* (h(a)emorrhoids)	des hémorroïdes
loose motions*	des selles molles
stools* (f(a)eces)	les fèces
belching* (eructation)	des éructations
jaundice	la jaunisse
gallstones	des calculs biliaires
heartburn*	des brûlures d'estomac
sprue (c(o)eliac disease)	la maladie céliaque
drug classes	
antacids	les antiacides
anti-diarrh(o)eals	les antidiarrhéiques
investigations/surgical procedures	
a barium enema	un lavement baryté
f(a)ecalalysis (f(a)ecal analysis) (stool test*)	l'analyse des selles





colonoscopy	la coloscopie
liver function test (LFT)	un test de fonction hépatique
a PFA (plain film abdomen)	un abdomen sans préparation
an appy (appen(dic)ectomy)	l'appendicectomie
a colostomy bag	une poche de colostomie

OB-GYN

symptoms/conditions

a period (menses)	des règles
(blood) clots*	des caillots
bleeding	un saignement
menorrhagia (flooding*)	la ménorragie
vaginal discharge	des pertes vaginales
vaginal dryness	la sécheresse vaginale
hot flushes	des bouffées de chaleur
a miscarriage	un avortement spontané
termination of pregnancy	un avortement
an STD (sexually transmissible disease)	une MST
genital warts	des verrues génitales
a thrush*	une mycose
abruptio placentae (placental abruption)	un hématome rétro-placentaire
a bicornuate uterus	un utérus bifide
an ectopic pregnancy	une grossesse extra-utérine
a breech presentation	une présentation par le siège
an impacted shoulder presentation	une présentation de l'épaule
meconium-stained liquor (amniotic fluid)	liquide amniotique teinté de méconium
baby blues*	la dépression du post-partum
an incubator	une couveuse
a pre(e)mie* (a premature baby)	un prématuré
stillborn	mort-né
a cleft palate (a harelip*)	une fente palatine

drug classes/forms

a pessary	un ovule
hormone replacement therapy	un traitement de substitution
a coil*	un stérilet
a ring	un anneau
the pill*	la pilule

investigations/procedures

a Pap smear (a cervical smear)	un frottis
a pelvic US (an ultra-sound)	une échographie pelvienne
a breast screening (a mammography)	une mammographie
a D&C (dilation and curettage)	la dilatation et le curetage
a vaginal delivery	un accouchement par voie basse
an epidural	une péridurale
a C-section	une césarienne
breast-feeding	l'allaitement

ENDOCRINOLOGY	
symptoms/conditions	
thirst	la soif
hunger	la faim
sweating	la sueur
dryness	la sécheresse
weight loss	la perte de poids
hair loss (alopecia)	l'alopecie
baldness	la calvitie
dwarfism	le nanisme
giantism (gigantism)	le gigantisme
frazonism (hirsutism)	l'hirsutisme
intellectual impairment	le retard mental
growth retardation	le retard de croissance
buffalo hump	la bosse de bison
moon face	le visage de lune
jaundice	la jaunisse
Graves(') disease	la maladie de Basedow-Graves
diabetes mellitus	le diabète sucré
drug classes	
human growth hormone	l'hormone de croissance humaine
investigations	
lipid profile	un bilan lipidique
fasting blood sugar (FBS)	la glycémie à jeun

OPHTHALMOLOGY	
conditions	
blurred vision	la vision trouble
floaters	des corps flottants
stinging	des picotements
squint*	loucher
short-sightedness (myopia)	la myopie
long-sightedness (far-sightedness, hyperopia, hypermetropia)	l'hypermétropie
blindness	la cécité
retinal detachment	le décollement de la rétine
hordeolum (a sty*, a sty*)	un orgelet
drug classes/surgical procedures	
eye drops	un collyre
eyelift* (blepharoplasty)	une blépharoplastie
investigations	
a fundus (pl. fundi)	un fond d'œil
a slit-lamp examination	un examen avec lampe à fente

ENT	
conditions	
a sore throat	un mal de gorge
deafness	la surdité
hearing loss	la perte d'audition
hoarseness	l'enrouement
tinnitus	un acouphène
otitis media	l'otite moyenne
motion sickness	le mal des transports
a runny nose*	un nez qui coule
nasal drainage	des écoulements nasaux
a blocked nose*	un nez bouché
hay fever	le rhume des foins
a cold*	un rhume
tonsillitis	l'amygdalite
mouth ulcers* (mouth cankers, aphthae)	des aphtes
drug classes/forms	
ear drops	un collyre
antifungals	les antifongiques
a lozenge	une pastille
investigations	
a hearing test	un test auditif
a throat culture (a strep screen*)	un prélèvement de gorge

DERMATOLOGY	
signs/symptoms/conditions	
a spot	un bouton
a scab	une croûte
a port wine stain* (angioma)	une tache de vin
a sunburn	un coup de soleil
a mole	un grain de beauté
a wart* (a verruca)	une verrue
a carbuncle	un furoncle
a scar	une cicatrice
a blister	une ampoule
a bruise* (h(a)ematoma)	un bleu
a wound	une plaie
a pressure sore (a bed sore*, an eschar)	une escarre
swelling	le gonflement
an ingrown nail	un ongle incarné
dryness	la sécheresse
itching	la démangeaison
leprosy	la lèpre
scabies	la gale
shingles (herpes zoster, zona)	le zona

drug classes	
antifungals	les antifongiques
scabicides	les antigaleux
tar products	les produits à base de goudron
antileptotics	les antilépreux
equipment	
a dressing	un pansement
a stitch (a suture)	un point de suture
a needle	une aiguille
a thread	un fil
gauze	de la gaze
cotton wool	du coton

ORTHOP(A)EDICS	
symptoms/conditions	
stiffness	la raideur
numbness	l'engourdissement
palsy (paralysis)	la paralysie
weakness	la faiblesse
muscle wasting	la fonte musculaire
a tear	une déchirure
a lump	une protubérance
a sprained ankle	une entorse de la cheville
a clubfoot	un pied bot
a bunion	un oignon
rickets (rachitis)	le rachitisme
cauda equina compression	le syndrome de la queue de cheval
rheumatoid arthritis	la polyarthrite rhumatoïde
a fall	une chute
aids	
a sling	une écharpe
a splint	une attelle
a cervical collar	une minerve
a brace (a corset)	un corset
a plaster of Paris (a cast)	un plâtre
a crutch	une béquille
a walking stick	une canne
a walking frame (a walker)	un déambulateur
investigations	
an X-ray	une radiographie
an RN (radio-nuclide)	une scintigraphie

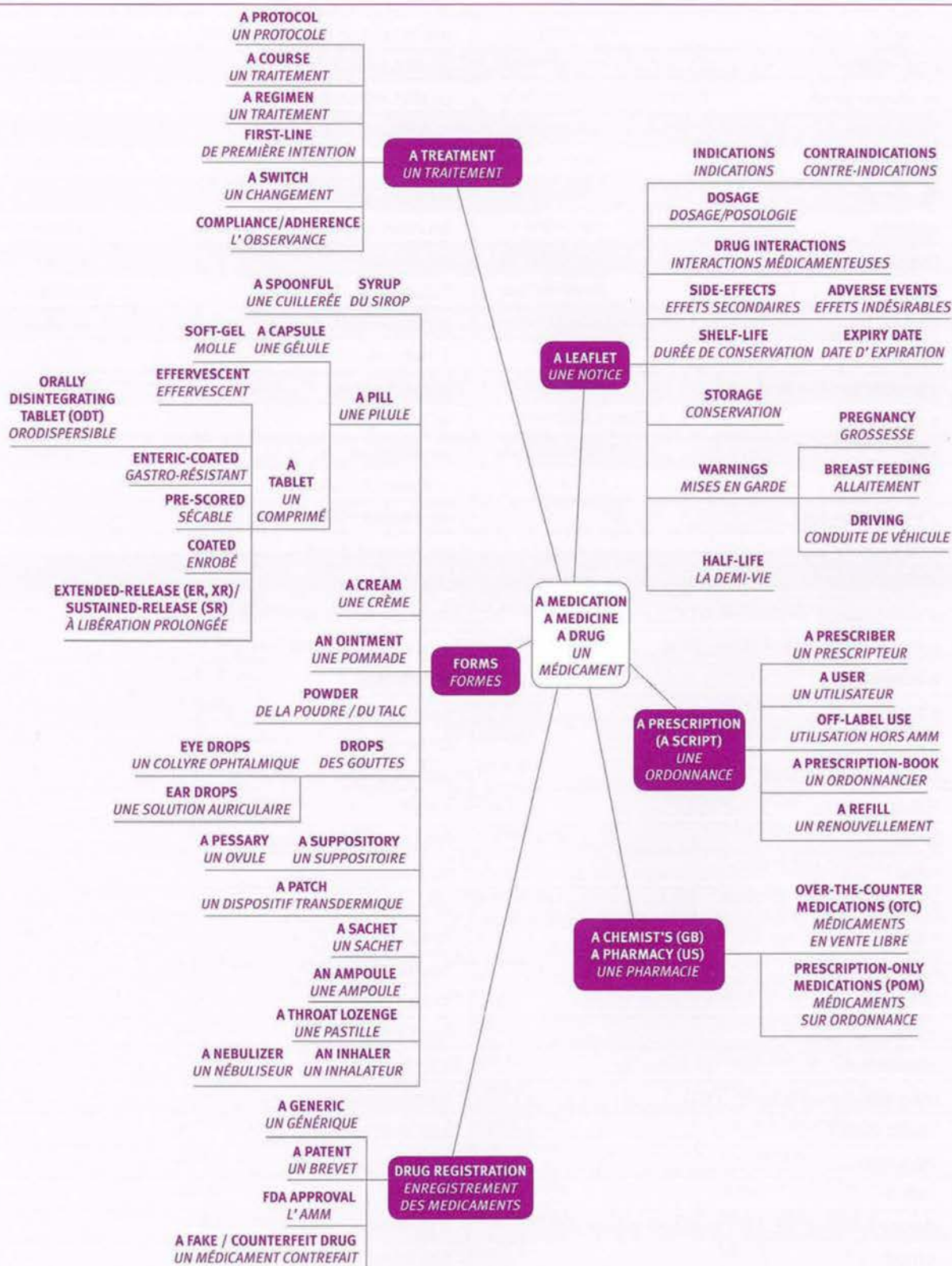
INFECTIOUS DISEASES	
symptoms	
chills	des frissons
sneezing	des éternuements
coughing	la toux
diseases	
the flu* (influenza)	la grippe
the plague*	la peste
mumps* (infectious parotitis)	les oreillons
German measles* (rubella)	la rubéole
measles* (rubeola)	la rougeole
lockjaw* (tetanus)	le tétanos
whooping cough* (pertussis)	la coqueluche
yellow fever	la fièvre jaune
smallpox* (variola)	la variole
chickenpox* (varicella)	la varicelle
the fifth disease (slapped cheek syndrome*, erythema infectiosum)	la cinquième maladie
glandular fever (kissing disease*, mononucleosis)	la mononucléose
sleeping sickness* (African trypanosomiasis)	la maladie du sommeil
scarlet fever	la scarlatine
transmission modes	
harbo(u)r	abriter
blood-borne	par le sang
mosquito-borne	par les moustiques
foodborne	par l'alimentation
waterborne	par l'eau
non-drinking water	de l'eau non-potable
raw meat	la viande crue
uncooked fruit ² and vegetables	des fruits et légumes crus
droplets	des gouttelettes
a bite	une morsure
a sting	une piqûre
fleas	des puces
lice (sg. a louse)	des poux
flies (sg. a fly)	des mouches
sandflies	des mouches de sable
flukes	des douves
worms	des vers
investigations/procedures	
thick blood film	une goutte épaisse
a shot (a vaccine)	un vaccin
a booster	un rappel
MMR (measles, mumps, rubella)	le ROR
DTaP (diphtheria, tetanus, acellular pertussis)	le DTCoq

2. Ce mot est invariable en anglais.

H(A)EMATOLOGY	
blood components	
red blood cells (erythrocytes)	les globules rouges
white blood cells (leukocytes)	les globules blancs
platelets (thrombocytes)	les plaquettes
water	l'eau
amino acids	les acides aminés
stem cells	les cellules souches
bone marrow	la moelle osseuse
conditions	
sickle cell an(a)emia	la drépanocytose
leukemia	la leucémie
scurvy* (scorbutus)	le scorbut
blood tests	
CBC (complete blood count) (FBC full blood count)	NFS
WBC count (white blood cell count)	la formule leucocytaire
erythrocyte sedimentation rate (ESR) (sed rate)	la vitesse de sédimentation
platelet count	la numération des plaquettes
iron	le fer
lipid profile	un bilan hépatique
CHEM-7 (SMA-7 sequential multiple analysis)	un iono
blood typing	la détermination du groupe sanguin
an electrolyte panel	les électrolytes

Les mots du médicament

Words to describe medicines



a medicine/medication/drug	un médicament
a leaflet	une notice
an indication	une indication
a contraindication	une contre-indication
the dosage	le dosage/la posologie
a drug interaction	une interaction médicamenteuse
a side-effect	un effet secondaire
an adverse event	un effet indésirable
the shelf-life	la durée de conservation
the expiry date	la date d'expiration
the storage	la conservation
warnings	les mises en garde
pregnancy	la grossesse
breastfeeding	l'allaitement
driving	la conduite de véhicules
the half-life	la demi-vie
a prescription (a script)	une ordonnance
a prescriber	un prescripteur
a user	un utilisateur
off-label use	utilisation hors AMM
a prescription-book	un ordonnancier
a refill	un renouvellement
a chemist's (GB) / a pharmacy (US)	une pharmacie
over-the-counter medications (OTC)	médicaments en vente libre
prescription-only medications (POM)	médicaments sur ordonnance
a branded drug	un princeps
a generic	un générique
a patent	un brevet
a fake/counterfeit drug	un médicament contrefait
FDA approval	l'AMM
forms	les formes/la galénique
syrup	du sirop
a spoonful	une cuillerée
a pill	une pilule
a capsule	une gélule
soft-gel	molle
a tablet	un comprimé
effervescent	effervescent
orally disintegrating tablet (ODT)	orosdispersible
enteric-coated	gastro-résistant
pre-scored	sécable
coated	enrobé
extended-release (ER, XR) / sustained-release (SR)	à libération prolongée
a cream	une crème



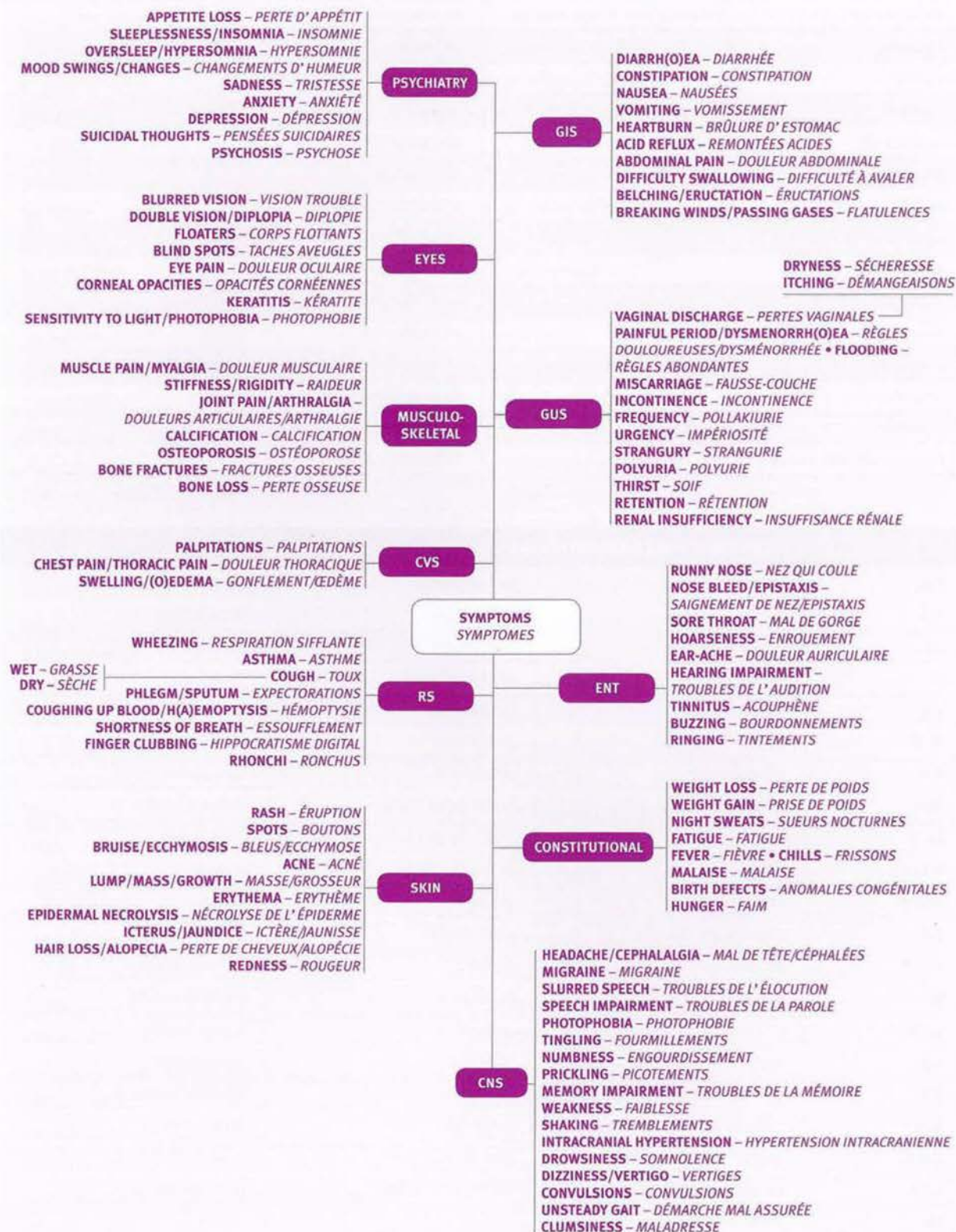
an ointment	une pommade
powder	de la poudre/du talc
drops	des gouttes
eye drops	un collyre ophtalmique
ear drops	une solution auriculaire
a suppository	un suppositoire
a pessary	un ovule
a patch	un dispositif transdermique
a sachet	un sachet
an ampoule	une ampoule
a troche/lozenge	une pastille
an inhaler	un inhalateur
a nebulizer	un nébuliseur
a treatment	un traitement
a protocol	un protocole
a course	un traitement
a regimen	un traitement
first-line	de première intention
a switch	un changement
compliance/adherence	l'observance

LES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS LATINES - MAIN LATIN ABBREVIATIONS

a.p.	ante prandium	before meals	avant le repas
b.d.	bis die	twice a day	deux fois par jour
c.c.	cum cibum	with meals	pendant les repas
cf.	conferre	compare/see	se reporter
e.g.	exempli gratia	for example	par exemple
et al.	et alii	and others	et d'autres
h.d.	hora decubitus	at bedtime	au coucher
ibid.	ibidem	in the same place	même endroit
i.e.	id est	that is to say	c'est-à-dire
mane	id.	in the morning	le matin
nocte	id.	at night	la nuit
p.c.	post cibum	after meals	après les repas
p.o.	per os	by mouth	par voie orale
p.r.	per rectum	by rectum	par voie rectale
p.r.n.	pro re nata	as needed	à la demande
sig.	signa	indication	instructions
p.v.	per vaginam	by vagina	par voie vaginale
q.d.	quaque die	every day	tous les jours
q.d.s.	quater die sumendus	four times a day	quatre fois par jour
t.d.s.	ter die sumendus	three times a day	trois fois par jour
vs.	versus	against	contre

Les mots des symptômes

Words to describe symptoms



THE CNS	LE SNC
migraine	la migraine
headache*/cephalgia	un mal de tête/des céphalées
speech impairment	des troubles de la parole
slurred speech	des troubles de l'élocution
photophobia	la photophobie
tingling	des fourmillements
numbness	des engourdissements
prickling	des picotements
memory impairment	des troubles de la mémoire
weakness	une faiblesse
shaking	des tremblements
intracranial hypertension	l'hypertension intracrânienne
drowsiness	la somnolence
dizziness*/vertigo	des vertiges
convulsions	des convulsions
unsteady gait	une démarche mal assurée
clumsiness	la maladresse

THE SKIN	LA PEAU
a rash	une éruption
spots	des boutons
a bruise*/ecchymosis	un bleu/une ecchymose
acne	l'acné
a lump*/mass*/growth	une masse/grosseur
erythema	l'érythème
epidermal necrolysis	la nécrolyse de l'épiderme
jaundice/icterus	un ictère/une jaunisse
hair loss*/alopecia	la perte des cheveux/l'alopecie
redness	des rougeurs
swelling	un œdème

THE RS	LE SYSTÈME RESPIRATOIRE
asthma	l'asthme
wheezing	une respiration sifflante
cough	la toux
dry	sèche
wet	grasse
phlegm*/sputum	des expectorations
coughing up blood*/h(a)emoptysis	l'hémoptysie
shortness of breath	des essoufflements
finger clubbing*/Hippocratic fingers	l'hippocratisme digital
rhonchus (pl.rhonchi)	un ronchus

THE CVS	LE SYSTÈME CARDIAQUE
palpitations	des palpitations
chest pain*/thoracic pain	une douleur thoracique
shortness of breath	des essoufflements
swelling*/(o)edema	un gonflement/œdème

THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM	LE SYSTÈME MUSCULO-SQUELETTIQUE
muscle pain*/myalgia	des douleurs musculaires
stiffness*/rigidity	une raideur
joint pain*/arthralgia	des douleurs articulaires/une arthralgie
calcification	la calcification
osteoporosis	l'ostéoporose
bone fractures	des fractures osseuses
bone loss	la perte osseuse

EYES	LES YEUX
a blurred vision	une vision trouble
a double vision*/diplopia	la diplopie
floaters	des corps flottants
blind spots	des taches aveugles
eye pain	une douleur oculaire
corneal opacity	une opacité cornéenne
keratitis	la kératite
sensitivity to light*/photophobia	la photophobie

PSYCHIATRY	LA PSYCHIATRIE
appetite loss	la perte d'appétit
sleeplessness*/insomnia	l'insomnie
oversleep*/hypersomnia	l'hypersomnie
mood swings	des changements d'humeur
sadness	la tristesse
anxiety	l'anxiété
depression	la dépression
suicidal thoughts	des pensées suicidaires
psychosis	la psychose

GUS	LE SYSTÈME GÉNITO-URINAIRE
vaginal discharge	des pertes vaginales
dryness	la sécheresse
itching	des démangeaisons
painful period*/dysmenorrh(o)ea	des règles douloureuses*/la dysménorrhée
flooding*/menorrhagia	des règles abondantes/la ménorragie
miscarriage	une fausse-couche
incontinence	l'incontinence



frequency	la pollakiurie
urgency	l'impériosité
strangury	la strangurie
polyuria	la polyurie
thirst	la soif
retention	la rétention
renal insufficiency	l'insuffisance rénale

ENT	LE SYSTÈME ORL
a runny nose	le nez qui coule
a nosebleed*/epistaxis	des saignements de nez/l'épistaxis
a sore throat	un mal de gorge
hoarseness	l'enrouement
ear-ache	une douleur auriculaire
a hearing impairment	des troubles de l'audition
a tinnitus	un acouphène
ringing	des tintements
buzzing	des bourdonnements

GIS	LE SYSTÈME DIGESTIF
diarrh(o)ea	la diarrhée
constipation	la constipation
nausea	des nausées
vomiting	des vomissements
heartburn*	des brûlures d'estomac
acid reflux	des remontées acides
abdominal pain	une douleur abdominale
difficulty swallowing	des difficultés à avaler
belching*/eructation	des éructations
breaking winds*/passing gases/flatulence	des flatulences

CONSTITUTIONAL	GÉNÉRAL
a weight loss	une perte de poids
a weight gain	une prise de poids
night sweats	des sueurs nocturnes
fatigue	la fatigue
fever	la fièvre
chills	des frissons
malaise	un malaise
birth defects	des anomalies congénitales
hunger	la faim

Les mots des examens paracliniques

Words to describe further tests and investigations

a BLL (Blood Lead Level)	une plombémie
a blood typing	la détermination du groupe sanguin
a BUN (Blood Urea Nitrogen)	l'urée
a CBC / an FBC (Complete / Full Blood Count) / a blood smear	une NFS (numération formule sanguine)
a CCP antibody	les anticorps anti-CCP
a CHEM-7 / SMA-7 (Sequential Multiple Analysis)	un ionogramme
a colonoscopy	une coloscopie
a CXR (Chest X-Ray)	une radio des poumons
a fecal fat / stool lipids	un dosage des graisses fécales
a fecalysis / a stool culture	une analyse des selles
a free thyroxine	la thyroxine libre
a fundus (pl. fundi)	un fond d'œil
a kidney (function) panel	un bilan de la fonction rénale
a lipid profile	un bilan lipidique
a Pap smear / test (Papanicolaou)	un frottis
a PFA (Plain Film Abdomen)	un ASP (abdomen sans préparation)
a platelet count	les plaquettes
a sample	un échantillon/un prélèvement
a serum iron / a serum Fe	le fer sérique
a swab test	un écouvillonnage
a thick blood film	une goutte épaisse
a US (UltraSound)	une échographie
an ABGs (Arterial Blood Gases)	les gaz du sang
an electrolyte panel	les électrolytes
an ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) / Sed Rate	une VS (vitesse de sédimentation)
an FBS (Fasting Blood Sugar)	une glycémie à jeun
an FOBT (Fecal Occult Blood Test)	un test Hémocult
an LFT (Liver Function Test)	un bilan hépatique
an LP (Lumbar Puncture) / spinal tap	une ponction lombaire
an MRI	une IRM
an MSU (Mid-Stream Urine)	un ECBU
an O&P (Ova and Parasite exam)	une analyse parasitologique des selles
an RE (a Rectal Examination)	un toucher rectal
an RFT (Respiratory Function Test)	l'exploration fonctionnelle pulmonaire
an RN (RadioNuclide)	une scintigraphie

Les faux amis

False friends

Il existe, en anglais, un certain nombre de faux-amis qui peuvent prêter à confusion et mener à des contresens parfois très ennuyeux. Par exemple, *piles* n'a rien à voir avec les piles, car il s'agit d'hémorroïdes, et *groin* se traduit par "aine" et non par "groin".

Voici ceux qui pourraient se retrouver dans un article scientifique. Nous les avons présentés sous forme de tableaux.

ENGLISH	TRADUCTION FRANÇAISE
body parts – parties du corps	
the groin	l'aine
the fourchette	le pli cutané situé à l'arrière de la vulve
the loins	les lombaires
the arm	le bras
the spleen	la rate
the nape	la nuque
a bone	un os
conditions – états	
piles	hémorroïdes
a (heart) murmur	un souffle (au cœur)
a clot	un caillot
marasmus	un arrêt de croissance
a pain	une douleur
tenderness	sensation douloureuse
a crab	un pou pubien
lice	des poux (cheveux)
pregnant	enceinte
labo(u)r	travail (accouchement)
tartar	du tartre
medical devices – dispositifs médicaux	
a lozenge	une pastille
a tourniquet	un garrot
a dressing	un pansement
castor oil	de l'huile de ricin
a couch	une table d'examen / un divan
ENGLISH	TRADUCTION FRANÇAISE
medically-sounding words – termes d'apparence médicale	
a crane	une grue
main	principal
a rate	un taux

ENGLISH	TRADUCTION FRANÇAISE
non-medical terms – termes non médicaux	
verbs	
achieve	réaliser/réussir
assist	aider
assume	supposer
attend	assister à
complete	achever
demand	exiger
dispose	se débarrasser/jeter
realise	prendre conscience
rest	se reposer
resume	reprendre
adverbs	
actually	en fait/en réalité
eventually	enfin
nouns	
a command	un ordre
a delay	un retard
a demand	une exigence
a facility	une installation
a hazard	un danger
a location	une localisation
a survey	une enquête
an agenda	un ordre du jour
balance	l'équilibre
evidence	des preuves
adjectives	
sensible	raisonnable/sensé
sensitive	sensible/émotif
sympathetic	compatissant

Il ne faut pas confondre **administer**, qui se dit d'un médicament → administer a drug *donner un médicament* et **administrate**, qui se dit d'une division → administrate a division *gérer une division*.

Les racines gréco-latines

Greek and Latin roots

Les mots médicaux sont le plus souvent formés à partir de racines grecques et latines. Vous trouverez, dans le tableau ci-dessous, les préfixes relatifs aux parties anatomiques afin de vous aider dans votre lecture.

ROOTS – RACINES	ANATOMY – ANATOMIE
(o)esophag-	the (o)esophagus l'œsophage
abdomin-	the abdomen l'abdomen
acr-	the extremity l'extrémité
aden-	the gland la glande
adren-	the adrenal la surrénale
amygdal-	the tonsil l'amygdale
an-/proct-	the anus l'anus
angi-/vas-	the vessel le vaisseau
annex-	the annex l'annexe
apic-	the apex l'apex
appendic-	the appendix l'appendice
arthr-	the joint l'articulation
atri-	the atrium l'atrium
aur-/ ot-	the ear l'oreille
auricul-	the auricle l'auricule
blephar-/palpebr-	the eyelid la paupière
brachi-	the arm le bras
bronch-	the bronchus la bronche
bucc-	the mouth la bouche
capit-/ cephal-	the head la tête
cardi-/cor-	the heart le cœur
carp-	the wrist le poignet
cerebell-	the cerebellum le cervelet
cerebro-	the brain le cerveau
cervic-	the neck/the cervix le cou/le col
chondr-	the cartilage le cartilage
choroid-	the choroid la choroïde
cili-	the eyelash le cil
cleid-	the clavicle la clavicule
col-	the colon le colon
colp-/vagin-	the vagina le vagin
coronar-	the coronary la coronaire
corpor-/ somat-	the body le corps
cortic-	the cortex le cortex
cost-	the rib la côte





crani-	the skull <i>le crâne</i>
cut-/tegument-	the skin <i>la peau</i>
cyst-	the bladder <i>la vessie/la vésicule</i>
cyt-	the cell <i>la cellule</i>
dacryocyst-	the lacrimal gland <i>la glande lacrymale</i>
dent-/odont-	the tooth <i>la dent</i>
derm-/dermato-	the dermis <i>le derme</i>
digit-/dactyl-	the finger <i>le doigt</i>
disc-	the disc <i>le disque</i>
duoden-	the duodenum <i>le duodénum</i>
endocard-	the endocardium <i>l'endocarde</i>
entero-	the intestines <i>les intestins</i>
epicard-	the epicardium <i>l'épicarde</i>
epiderm-	the epidermis <i>l'épiderme</i>
femor-	the femur <i>le fémur</i>
fibul-	the fibula <i>la fibula</i>
gastr-	the stomach <i>l'estomac</i>
gingiv-	the gingiva <i>la gencive</i>
gloss-/lingua-	the tongue <i>la langue</i>
h(a)em-	the blood <i>le sang</i>
hepato-/hepar-	the liver <i>le foie</i>
hist-	the tissue <i>le tissu</i>
humer-	the humerus <i>l'humérus</i>
hyster-/metro-	the uterus <i>l'utérus</i>
ileo-	the ileum <i>l'iléon</i>
ilio-	the ilium <i>l'ilium/flion</i>
irid-	the iris <i>l'iris</i>
jejun-	the jejunum <i>le jéjunum</i>
kerat-	the cornea <i>la cornée</i>
labi-/ cheil-	the lip / the labium <i>la lèvre</i>
laparo-	the flank <i>le flanc</i>
laryng-	the larynx <i>le larynx</i>
lob-	the lobe <i>le lobe</i>
lumb-	the loin <i>les lombaires</i>
mamm-/ mast-	the breast <i>le sein</i>
man-/ ch(e)ir-	the hand <i>la main</i>
meningo-	the membrane <i>la membrane</i>
myo-	the muscle <i>le muscle</i>
myel-	the marrow <i>la moelle</i>
myocard-	the myocardium <i>le myocarde</i>
nas-/ rhin-	the nose <i>le nez</i>
nephr-/ren-	the kidney <i>le rein</i>
neur-	the nerve <i>le nerf</i>
nucle-	the nucleus <i>le noyau</i>



oculo-/ ophthalm-	the eye l'œil
oment-	the omentum l'épiploon
oo-	the egg l'œuf
or-/ stoma-	the mouth la bouche
orchid-	the testis le testicule
oste-/oss-	the bone l'os
ovar-/oophor-	the ovary l'ovaire
pancreat-	the pancreas le pancréas
patell-	the patella la patella
pect-/ thorac-	the chest la poitrine
ped- / pod-	the foot le pied
pericard-	the pericardium le péricarde
phac-	the lens le cristallin
pharyng-	the pharynx le pharynx
phleb-	the vein la veine
phren-	the diaphragm le diaphragme
pituit-	the pituitary l'hypophyse
pleur-	the pleura la plèvre
pulmon-/pneumo-	the lung le poumon
pyel-	the pelvis le bassin/le bassinnet
rachi-	the spine le rachis
radi-	the radius le radius /le rayon
rect-	the rectum le rectum
sacr-	the sacrum le sacrum
salping-	the uterine tube la trompe de Fallope
scapul-	the shoulder l'épaule
scler-	the sclera la sclérotique
sigmoid-	the sigmoid le sigmoïde
sin-	the sinus le sinus
soma-	the body le corps
splen-	the spleen la rate
spondyl-	the vertebra la vertèbre
stern-	the sternum le sternum
thorac-	the thorax le thorax
thyroid-	the thyroid la thyroïde
tibi-	the tibia le tibia
trache-	the trachea la trachée
trich-/pil-	the hair le poil
tympan-	the tympanum le tympan
ureter-	the ureter l'uretère
urethr-	the urethra l'urètre
uve-	the uvea l'uvée
ventricul-	the ventricle le ventricule
viscer-	the inner part la partie interne

Les pluriels gréco-latins

Greek and Latin plurals

Certains pluriels anglais d'origine grecque et latine peuvent avoir conservé leur forme originelle, et il est important de pouvoir les repérer dans un article scientifique afin d'éviter une mauvaise interprétation. Voici la liste des plus notables :

SINGULIER	PLURIEL	TRADUCTION
acetabulum	acetabula	acétabulum
alveolus	alveoli	alvéole
analysis	analyses	analyse
apex	apices	apex
apparatus	apparatuses	appareil
appendix	appendices	appendice
aphtha	aphthae	aphte
atrium	atria	atrium
axis	axes	axe
bacillus	bacilli	bacille
bacterium	bacteria	bactérie
basis	bases	base
blepharon	blephara	paupière
brachium	brachia	bras/pédoncule
bronchus	bronchi	bronche
bursa	bursae	bourse
c(a)ecum	c(a)eca	cecum
calculus	calculi	calcul
calyx	calyces	calice
carpus	carpi	carpe
cervix	cervices	col
cimex	cimices	cimex
clitoris	clitorides	clitoris
coccyx	coccyges	coccyx
comedo	comedones	comédon
corpus	corpora	corpus
cortex	cortices	cortex
crisis	crises	crise
criterion	criteria	critère
crus	crura	pilier
datum	data	donnée
diagnosis	diagnoses	diagnostic
dorsum	dorsa	dos
embolus	emboli	embole
encephalon	encephala	encéphale
femur	femora	fémur
filaria	filariae	filaire



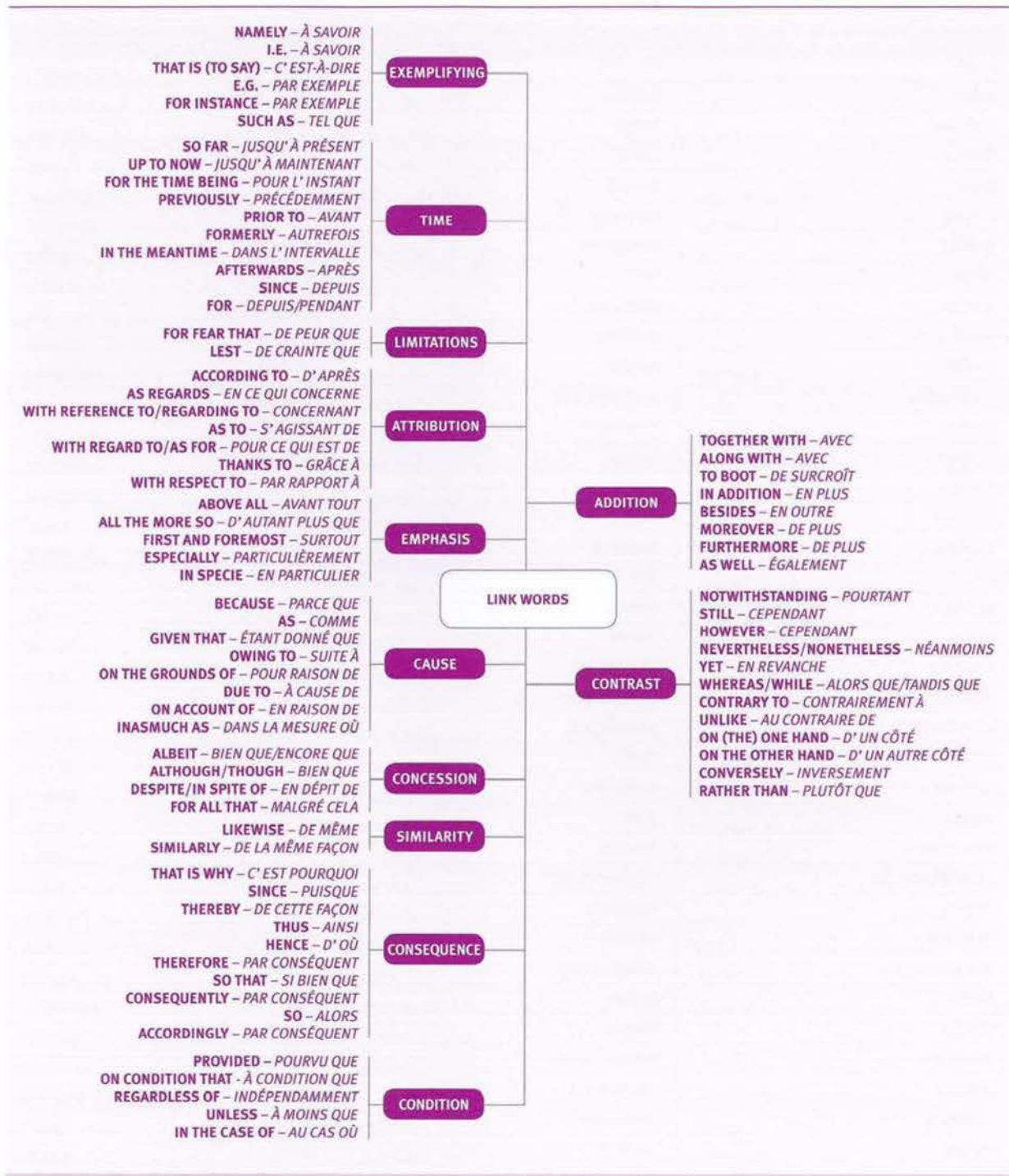
focus	foci	foyer
foramen	foramina	foramen
formula	formulae	formule
fundus	fundi	fond d'œil
fungus	fungi	champignon
genus	genera	genre
gingiva	gingivae	gencive
hallux	halluces	hallux
hilum	hila	hile
humerus	humeri	humérus
hypothesis	hypotheses	hypothèse
ileum	ileae	iléon
incus	incudes	enclume
index	indices	indice
ischium	ischia	ischion
labium	labia	lèvre (génitale)
larva	larvae	larve
larynx	larynges	larynx
lentigo	lentigines	lentigo
locus	loci	locus
matrix	matrices	matrice
maximum	maxima	maximum
medium	media	médium
meningitis	meningitides	méningite
meninx	meninges	méninge
n(a)evus	n(a)evi	naevus
naris	nares	narine
nucleus	nuclei	noyau
oophoron	oophora	ovaire
os	ora	bouche
pelvis	pelves	bassin
penis	penes	pénis
pharynx	pharynges	pharynx
phenomenon	phenomena	phénomène
prosthesis	protheses	prothèse
radius	radii	rayon
salpinx	salpinges	trompe
serum	sera	sérum
spectrum	spectra	spectre
staphylococcus	staphylococci	staphylocoque
stigma	stigmata	stigmate
stimulus	stimuli	stimulus
streptococcus	streptococci	streptocoque
testis	testes	testicule
thesis	theses	thèse
vena cava	venae cavae	veine cave
verruca	verrucae	verrue
vertebra	vertebrae	vertèbre
vortex	vortices	vortex



Les mots de liaison

Link words

L'article scientifique est construit comme une véritable démonstration. Son déroulement doit donc donner une impression de logique. Cette impression est, en grande partie, due à la présence de mots de liaison. Vous trouverez, ci-dessous, les mots les plus couramment utilisés dans les articles et leur traduction française.



CONTRAST	
notwithstanding	<i>pourtant</i>
still	<i>cependant</i>
however	
nevertheless/ nonetheless	<i>néanmoins</i>
yet	<i>en revanche</i>
whereas	<i>alors que/tandis que</i>
while	
contrary to	<i>contrairement à</i>
unlike	<i>au contraire de</i>
on (the) one hand	<i>d'un côté</i>
on the other hand	<i>de l'autre côté</i>
conversely	<i>inversement</i>
rather than	<i>plutôt que</i>

CONDITION	
provided	<i>pourvu que</i>
on condition that	<i>à condition que</i>
regardless of	<i>indépendamment de</i>
unless	<i>à moins que</i>
in the case of	<i>au cas où</i>

CONSEQUENCE	
that is why	<i>c'est pourquoi</i>
since	<i>puisque</i>
thereby	<i>de cette façon</i>
thus	<i>ainsi</i>
hence	<i>d'où</i>
as a result	<i>en conséquence</i>
therefore	<i>par conséquent</i>
consequently	
accordingly	
so that	<i>si bien que</i>
so	<i>alors</i>

SIMILARITY	
likewise	<i>de même</i>
similarly	<i>de la même façon</i>

CONCESSION	
albeit	<i>encore que</i>
although/though	<i>bien que</i>
despite/in spite of	<i>en dépit de</i>
for all that	<i>malgré cela</i>

CAUSE	
because	<i>parce que</i>
as	<i>comme</i>
given that	<i>étant donné que</i>
owing to	<i>suite à</i>
on the grounds of	<i>pour raison de</i>
due to	<i>à cause de</i>
on account of	<i>en raison de</i>
inasmuch as	<i>dans la mesure où</i>

EMPHASIS	
above all	<i>avant tout</i>
all the more so	<i>d'autant plus que</i>
first and foremost	<i>surtout</i>
especially	<i>particulièrement</i>
in specie	<i>en particulier</i>

ATTRIBUTION	
according to	<i>d'après</i>
as regards	<i>en ce qui concerne</i>
with reference to/ regarding to	<i>concernant</i>
as to	<i>s'agissant de</i>
with regard to/as for	<i>pour ce qui est de</i>
thanks to	<i>grâce à</i>
with respect to	<i>par rapport à</i>

ADDITION	
together with	<i>avec</i>
along with	
to boot	<i>de surcroît</i>
in addition	<i>en plus</i>
besides	<i>en outre</i>
moreover	<i>de plus</i>
furthermore	
as well	<i>également</i>
too	
also	

EXEMPLIFYING	
namely	<i>à savoir</i>
i.e.	
that is (to say)	<i>c'est-à-dire</i>
e.g.	<i>par exemple</i>
for instance	
such as	<i>tel (que)</i>

LIMITATIONS	
for fear that	<i>de peur que</i>
lest	<i>de crainte que</i>

TIME	
so far	<i>jusqu'à présent</i>
up to now	<i>jusqu'à maintenant</i>
for the time being	<i>pour l'instant</i>
previously	<i>précédemment</i>
prior to	<i>avant</i>
formerly	<i>autrefois</i>
in the meantime	<i>dans l'intervalle</i>
afterwards	<i>après</i>
since	<i>depuis</i>
for	<i>depuis/pendant</i>

Partie III

COMPRENDRE LA GRAMMAIRE – *UNDERSTANDING GRAMMAR*

La structure de phrase

Sentence structure

- L'anglais suit l'ordre SVO (Sujet Verbe Objet), comme le français. La seule difficulté réside dans le fait qu'il y ait souvent des mots composés – parfois très longs (voir section 2) – qui peuvent obscurcir la clarté de la structure phrastique. Le mieux est d'essayer de repérer **le verbe**. Tout ce qui le précède sera le sujet et tout ce qui le suit l'objet (complément d'objet direct ou indirect). En anglais, aucun élément ne viendra séparer le verbe de son complément d'objet direct (COD). Les adverbes (souvent repérables grâce au suffixe *-ly*) seront donc placés avant le verbe ou après le COD. Les compléments d'objet indirect (COI) seront, comme leur nom l'indique, précédés d'une préposition (*in, of, etc.*).
- Pour repérer le verbe, vous devriez pouvoir vous appuyer sur la présence d'un ou de plusieurs des éléments suivants :
 - /ed/ à la fin (au prétérit) ;
 - un modal (*will, would, should, may, might, can, could, must*) devant ;
 - *have/has* (au present perfect) ou *be/is/are/was/were* (au passif) devant ;
 - *do/does* et *did* devant.
- Par exemple :
 - [Many such patients, presenting with breast cancer suitable for breast-conserving surgery but unable to attend daily for up to 6 weeks for postoperative radiotherapy,] *will face* [mastectomy].
 - [TARGIT concurrent with lumpectomy within a risk-adapted approach] *should be considered* [as an option for eligible patients with breast cancer carefully selected as per the TARGIT-A trial protocol, as an alternative to postoperative EBRT].
 - [Omission of radiotherapy in a low-risk group of patients already receiving endocrine therapy] *might not increase* [breast cancer mortality], but [it] *does increase* [local recurrence by a small but significant amount].

De l'article "Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial"

Lancet 2014; 383: 603–13

L'ordre des mots

Word order

- L'anglais est une langue germanique. L'ordre utilisé est toujours le suivant: le déterminant (par exemple, un adjectif) est toujours placé **avant** le déterminé (mot-clé). L'élément principal – celui sur lequel on doit se focaliser – se situe donc **à la fin**. C'est l'ordre inverse du français.

Ang. : Human pituitary gland-derived growth hormone **preparations**

7 6 5 4 3 2 1

Fr. : **Préparations** de l'hormone de croissance dérivée de glandes pituitaires humaines

1 2 3 4 5 6 7

- Comment ordonnancer les adjectifs lorsqu'il y en a plusieurs ?**
 - De façon générale, l'adjectif **le plus objectif** vient se placer **le plus près** du nom. Plus l'adjectif exprime un avis personnel, plus il est éloigné du nom : a **nice** 80-year-old diabetic patient.
- Les noms issus directement du latin suivent-ils le même ordre ?**
 - Le code de décryptage ci-dessus ne s'applique pas à ce type de noms puisque le latin se lit dans le même sens que le français. Le déterminant vient se placer **après** le déterminé : **labia majora** ("grandes lèvres") ou encore **lymphogranuloma venereum** ("lymphogranulome vénérien").
 - En revanche, si on ajoute un adjectif **anglais**, celui-ci vient se placer **devant** (ordre germanique) : **disseminated lupus erythematosus** ("lupus érythémateux disséminé").
- Quel ordre les adjectifs composés suivent-ils ?**
 - Les adjectifs composés (ex. intra-veineux) suivent le même ordre en anglais et en français : **intra-venous**.
- Pourquoi y-a-t-il parfois /s/ ?**
 - Généralement entre la maladie (ou le syndrome) et le nom de son découvreur, on trouve /s/ en anglais **britannique** (par ex. **Alzheimer's disease**). Si le nom du découvreur se termine lui-même par un /s/, on ne trouvera que l'apostrophe (par ex. **Graves' disease**). Si la maladie est connue, on pourra faire l'économie du mot 'disease' (par ex. **Alzheimer's**).
 - En anglais **américain**, le /s/ n'est utilisé que si le nom est celui du patient à partir duquel la maladie a été baptisée (par ex. **Lou Gehrig's disease** mais **Alzheimer disease**).
 - Si les découvreurs sont deux et plus, en anglais britannique et en anglais américain, on trouvera un trait d'union sans /s/ (par ex. **Guillain-Barré syndrome**).
 - Ces règles s'appliquent également aux parties anatomiques (par ex. **Langerhans' cells** en anglais britannique et **Langerhans cells** en anglais américain).
 - Enfin, si le nom de la maladie est formé à partir d'un lieu, le schéma est NØN (ex. **Delhi boil**).

• Pourquoi y a-t-il parfois un trait d'union ?

- On trouve un trait d'union si le premier mot n'est pas un nom (ex. **X-ray**), si le mot composé est un participe présent (ex. **long-lasting** "qui dure longtemps") ou s'il peut y avoir une confusion (ex. **straight¹-to-the-point statement**).

À vous de jouer...

Remettez les mots dans l'ordre.

- 1) pressure arterial blood mean (*mean* "moyen" *adj.*) :
- 2) disease chronic pulmonary obstructive :
- 3) syndrome ovary polycystic :
- 4) vas blocked deferens :
- 5) rheumatica polymyalgia acute (*acute* "aiguë") :

Traduisez en français.

- 1) gestational diabetes :
- 2) myocardial infarction :
- 3) papulopustular acne :
- 4) sudden infant death syndrome :
- 5) stone man syndrome :

Traduisez en anglais.

- 1) la dépression post-partum :
- 2) le myélome multiple :
- 3) un épanchement péricardique :
- 4) le diabète de type 2 :
- 5) une masse intra-thoracique :

Choisissez entre /s/, une apostrophe seule, un trait d'union ou Ø.

- 1) Parkinson disease (anglais britannique)
- 2) Addison disease (anglais américain)
- 3) Christmas disease (anglais américain)
- 4) Lyme disease (anglais britannique)
- 5) Charcot Marie Tooth disease (anglais britannique)

Corrigés

Remettez les mots dans l'ordre.

- 1) mean arterial blood pressure: fr. "la pression sanguine artérielle moyenne"
- 2) chronic obstructive pulmonary disease: fr. "la broncho pneumopathie obstructive chronique"
- 3) polycystic ovary syndrome: fr. "le syndrome des ovaires polykystiques"
- 4) blocked vas deferens: fr. "un vas deferens bloqué" (mélange anglais et latin)
- 5) acute polymyalgia rheumatica: fr. "la polymyalgie articulaire aiguë" (idem)

1. Isolé, l'adjectif *straight* aurait signifié 'droit'. *Straight-to-the-point* signifie 'direct'.

Traduisez en français.

- 1) gestational diabetes : le diabète gestationnel
- 2) myocardial infarction : l'infarctus du myocarde
- 3) papulopustular acne : une acné papulo-pustuleuse
- 4) sudden infant death syndrome : le syndrome de la mort subite du nourrisson
- 5) stone man syndrome : le syndrome de l'homme de pierre

Traduisez en anglais.

- 1) la dépression post-partum : post-partum depression
- 2) le myélome multiple : multiple myeloma
- 3) un épanchement péricardique : a pericardial effusion
- 4) le diabète de type 2 : type-2 diabetes
- 5) une masse intra-thoracique : an intrathoracic mass

Choisissez entre /'s/, une apostrophe seule, un trait d'union ou Ø.

- 1) Parkinson's disease (anglais britannique)
- 2) Addison Ø disease (anglais américain)
- 3) Christmas' disease (anglais américain) (*D'après Steven Christmas, un patient*)
- 4) Lyme Ø disease (*Lyme est une ville et non une personne*)
- 5) Charcot-Marie-Tooth disease (anglais britannique et américain) (*Il y a trois découvreurs*)

Les abréviations, les sigles et les acronymes

CHAPITRE 3

Abbreviations and acronyms

- L'anglais médical fourmille d'abréviations et de sigles. Certains sigles sont les mêmes qu'en français (par ex. ECG) soit parce que le français médical utilise déjà le sigle anglais (par ex. GH de **Growth Hormone**) soit parce que les deux langues ont les mêmes codes (par ex. les ondes QRS/**QRS waves**).
- Mais beaucoup de sigles sont inversés car ils correspondent à l'ordre germanique (voir le chapitre "word order") : fr. IRM et ang. **MRI**.
- D'autres diffèrent parce que les mots du sigle sont différents d'une langue à l'autre : fr. NFS et ang. **CBC** (**Complete Blood Count**).
- En anglais, les abréviations sont souvent constituées des quelques premières lettres du mot : **misc** pour **miscarriage** ("fausse-couche"). En français, les abréviations sont plutôt constituées des consonnes du mot (ex. tjr pour "toujours"). En anglais comme en français, seuls les termes utilisés de façon récurrente sont abrégés.
- Parfois, une langue va opter pour un sigle et l'autre pour une abréviation : **a US** pour **Ultrasound Scan** en anglais et "une écho" en français.

À vous de jouer...

Remettez les lettres du sigle anglais dans l'ordre en vous aidant de la traduction française.

Ex. : SM (fr. SEP) : MS (Multiple Sclerosis)

- 1) NSIA (fr. AINS) :
- 2) ADSI (fr. SIDA) :
- 3) RTH (fr. THS²) :
- 4) SPS (fr. AT³) :
- 5) NR (fr. IDE) :

Traduisez le sigle français par le sigle anglais qui lui correspond.

Ex. : C.à.C. (cuillère à café) : **tsp.** (teaspoonful)

- 1) ORL : ang.
- 2) SNC : ang.
- 3) RAS : ang.
- 4) g. : ang.
- 5) cps : ang.

Trouvez le terme anglais qui correspond au sigle français parmi les mots suivants : disease, platelet, interview, history, syndrome, ~~chest X-ray~~.

Ex. : RP (radio du thorax) : **chest X-ray**

- 1) ATCD : ang.

2. Traitement hormonal substitutif.
3. Arrêt de travail.

- 2) ITG : ang.
- 3) Pq : ang.
- 4) Sd : ang.
- 5) HDM : ang.

Trouvez le terme français qui correspond au sigle anglais parmi les mots suivants : traitement, antibiotique, ordonnance, fracture, biopsie, thérapie.

Ex. T_x : fr. **thérapie**

- 1) F_x : fr.
- 2) B_x : fr.
- 3) R_x : fr.
- 4) Ab_x : fr.
- 5) P_x : fr.

Corrigés

Remettez les lettres du sigle anglais dans l'ordre en vous aidant de la traduction française.

- 1) NSIA (fr. AINS) : **NSAI** (Non-Steroidal Anti-Inflammatory)
- 2) ADSI (fr. SIDA) : **AIDS** (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome)
- 3) RTH (fr. THS) : **HRT** (Hormone Replacement Therapy)
- 4) SPS (fr. AT) : **SSP** (Statutory Sick Pay)
- 5) NR (fr. IDE) : **RN** (Registered Nurse)

Traduisez le sigle français par le sigle anglais qui lui correspond.

- 1) ORL : **ENT** (Ear Nose Throat)
- 2) SNC : **CNS** (Central Nervous System)
- 3) RAS : **NAD** (Nothing Abnormal Detected)
- 4) g. : **L** (Left)
- 5) cps : **tabs** (tablets)

Trouvez le terme anglais qui correspond au sigle français parmi les mots suivants : disease, platelet, interview, history, syndrome.

- 1) ATCD : **history**
- 2) ITG : **interview**
- 3) Pq : **platelet**
- 4) Sd : **syndrome**
- 5) HDM : **history of the disease**

Trouvez le terme français qui correspond au sigle anglais parmi les mots suivants : traitement, antibiotique, ordonnance, fracture, biopsie.

- 1) F_x : fr. **fracture**
- 2) B_x : fr. **biopsie**
- 3) R_x : fr. **traitement** (de "recipe")
- 4) Ab_x : fr. **antibiotique**
- 5) P_x : fr. **ordonnance** (ang. "prescription")

Les comparatifs et les superlatifs

Comparative and superlative adjectives

- La comparaison est à la base de la majorité des études cliniques. Il est donc essentiel de bien comprendre comment elle fonctionne en anglais.
- Lorsqu'il y a égalité, l'anglais place l'adjectif entre deux AS. Par exemple, AS high AS ... (aussi grand que ...).
- Pour former un adjectif comparatif de supériorité (par ex. PLUS grand que ...), il existe trois cas de figure :
 - Si l'adjectif est court (moins de deux syllabes), l'anglais utilise le suffixe -ER. Par exemple, **taller** et **higher**.
 - Si l'adjectif est long (trois syllabes et plus), l'anglais utilise MORE. Par exemple, **MORE expensive** et **MORE effective**.
 - Si l'adjectif fait deux syllabes, l'anglais laisse souvent le choix. Par exemple, **commonER** et **MORE common**.
- Le point de comparaison est introduit par THAN : more effective THAN the placebo.
- Pour former un adjectif superlatif de supériorité (par ex. LE PLUS grand), il en va de même :
 - Si l'adjectif est court (moins de deux syllabes), l'anglais utilise le suffixe -EST. Par exemple, **the tallest** et **the highest**.
 - Si l'adjectif est long (trois syllabes et plus), l'anglais utilise MOST. Par exemple, **the MOST expensive** et **the MOST effective**.
 - Si l'adjectif fait deux syllabes, l'anglais laisse souvent le choix. Par exemple, **the commonEST** et **the MOST common**.
- D'un temps ancien, il reste quelques formes atypiques que voici :
 - good → better → the best
 - bad → worse → the worst
 - far → farther ("loin" au sens concret) et further ("loin" au sens abstrait) → the farthest et the furthest
 - little → less → the least
 - many et much → more → the most
- Pour former un adjectif comparatif d'infériorité (par ex. MOINS grand que...), il suffit de placer LESS devant l'adjectif : LESS effective THAN the placebo.
- Pour former un adjectif superlatif d'infériorité (par ex. le MOINS grand), il suffit de placer the LEAST devant l'adjectif : the LEAST effective.
- Comment traduire DU/DE LA/DES à la suite d'un superlatif (ex. la plus grande étude DU monde) ?
Par IN (ex. The largest study **in** the world).

- Comment traduire un comparatif apparié (par ex. PLUS le terme est proche, PLUS le risque de décollement placentaire est élevé⁴) ?

Par THE + adjectif (sous sa forme de comparatif de supériorité), THE + adjectif (sous sa forme de comparatif de supériorité) : THE higher the dose is, THE MORE effective it is ("Plus la dose est élevée, plus elle est efficace"). On note que le verbe est alors placé à la fin.

- Quelle est la différence entre AS et LIKE (ex. the drug was used AS a placebo et the drug was used LIKE a placebo) ?

AS signifie que le médicament était un placebo, et LIKE signifie que le médicament a été utilisé comme placebo mais qu'il contenait la molécule. Il s'agit de la même différence en français entre "en tant que" et "comme".

- Comment exprimer la multiplication ?

- Il existe plusieurs cas de figure qui dépendent de la nature du nom : comptable ou non-comptable.
- Pour rappel, il existe en anglais, comme en français, des noms que l'on peut compter (ex. **patient** = one **patient**, two **patients**, etc.) et des noms que l'on ne peut pas compter (ex. **cortisone** = ~~one~~ **cortisone**). Cependant, certains noms ont un comportement qui peut sembler étrange. Par exemple, **people** ne prend pas de /s/ sauf lorsqu'il signifie "peuple" mais est tout de même considéré comme comptable (ex. two **people**). **News** prend toujours un /s/ mais est un singulier non-comptable (ex. The news **is** good). **Information** et **advice** ne prennent jamais de /s/ car il s'agit, contrairement au français, de singuliers non-comptables (ex. We need more **information** to give you more **advice**).
- Pour traduire "une fois ou deux fois plus que ...", on utilise ONCE et TWICE AS MUCH/MANY AS
- Pour les noms comptables : TWICE AS MANY patients AS
- Pour les noms non-comptables : TWICE AS MUCH amoxicillin AS
- Pour traduire "deux fois moins que", on utilise TWICE AS LESS AS pour les noms comptables et non-comptables (par ex. TWICE AS LESS patients/amoxicillin) bien que pour les noms comptables, les puristes préféreront utiliser FEWER (TWICE AS FEWER patients).
- Pour traduire "trois fois (et plus) plus élevé que ...", on utilise THREE TIMES AS HIGH AS
- Pour traduire "être multiplié(e) par deux, trois, quatre, etc.", on utilise **increase** **TWOFOLD**, **THREEFOLD**, **FOURFOLD**, etc.
- Le doublement (triplement, etc.) se dit a **TWOFOLD**, **THREEFOLD** **increase**.
- Les auteurs peuvent également utiliser la construction BE TWICE THE SIZE OF ... ("être deux fois plus grand que ...") et BE HALF THE SIZE OF ... ("être moitié moins grand que ...").

- Comment quantifier un adjectif comparatif (ex. être beaucoup plus élevé que ...) ?

En utilisant MUCH : be **much** higher than ...

- Comment traduire "par" dans "par sexe", etc. ?

En ayant recours à BY : **by** gender, **by** age, **by** race, etc.

- Comment traduire "avoir plus de risque de ..." ?

Par BE MORE LIKELY TO (ex. Heavy smokers **are more likely to** develop lung cancer).

4. The closer the term, the higher the risk of placental abruption.

À vous de jouer...

Traduisez les phrases suivantes en anglais.

- 1) Les effets indésirables sont deux fois plus nombreux dans le groupe 2 que dans le groupe 1.
.....
- 2) Les effets indésirables sont deux fois moins nombreux dans le groupe 1 que dans le groupe 2.
.....
- 3) Les patients du groupe 2 ont plus de risque de souffrir d'effets indésirables.
.....
- 4) Les effets indésirables ont été multipliés par deux dans le groupe 1.
.....
- 5) Les effets indésirables sont beaucoup plus graves dans le groupe 1 que dans le groupe 2.
.....

Corrigés

Traduisez les phrases suivantes en anglais.

- 1) Les effets indésirables sont deux fois plus nombreux dans le groupe 2 que dans le groupe 1.
Adverse events are **twice as many** in group 2 **as** in group 1.
- 2) Les effets indésirables sont deux fois moins nombreux dans le groupe 1 que dans le groupe 2.
Adverse events are **twice as less** in group 1 **as** in group 2.
- 3) Les patients du groupe 2 ont plus de risque de souffrir d'effets indésirables.
Patients in group 2 **are more likely to** suffer from adverse events.
- 4) Les effets indésirables ont été multipliés par deux dans le groupe 1.
Adverse events **increased twofold** in group 1.
- 5) Les effets indésirables sont beaucoup plus graves dans le groupe 1 que dans le groupe 2.
Adverse events are **much more serious** in group 1 **than** in group 2.

Les quantifieurs

Quantifiers

- Dans une étude clinique, il est essentiel de quantifier les dosages, les patients, les résultats, etc. En anglais, le choix du quantifieur est surtout déterminé par la nature du nom (comptable ou non-comptable).
- Ainsi, pour dire "beaucoup", l'anglais utilise MUCH devant les noms non-comptables (ex. MUCH money) et MANY devant les noms comptables (ex. MANY patients). A LOT OF fonctionne avec les deux types de noms (ex. A LOT OF money/patients).
- Pour dire "peu", l'anglais utilise LITTLE devant les noms non-comptables (ex. LITTLE money) et FEW devant les noms comptables (ex. FEW patients).
- Pour dire "UN peu", il suffit, comme en français, d'ajouter l'article indéfini A (ex. A little money et A few patients).
- Pour dire "les deux/l'un et l'autre", l'anglais possède BOTH (ex. BOTH drugs were effective). BOTH peut se passer de nom : BOTH were effective. Il peut être utilisé également pour traduire "à la fois".
- Pour dire "l'un ou l'autre", l'anglais utilise EITHER (ex. EITHER drug was effective). À la forme négative, l'anglais recourt à NEITHER "ni l'un ni l'autre" (ex. NEITHER drug was effective).
- EITHER et NEITHER sont parfois couplés avec OR et NOR pour traduire SOIT ... SOIT... (EITHER amoxicillin OR cephalosporin) et NI ... NI ... (NEITHER amoxicillin NOR cephalosporin).
- Au-delà de deux, NONE prend le relais de NEITHER (ex. amoxicillin, cephalosporin or ansamycin, NONE will work) et ANY prend le relais de EITHER (ex. amoxicillin, cephalosporin or ansamycin, ANY will work).
- **Quelle est la différence entre SOME et ANY ?**
 - Tous les deux s'utilisent avec des noms comptables et non-comptables, et tous les deux sont porteurs de sens dans certains contextes (ex. This is SOME painkiller! "Ça c'est de l'antidouleur !" et ANY painkiller will do "N'importe quel antidouleur fera l'affaire").
 - En dehors de ces contextes, ils se traduisent par DU/DE LA/DES en français. Cependant, ils ne sont pas interchangeables.
 - SOME apparaît lorsque l'item existe et ANY lorsqu'il y a un doute quant à son existence ou qu'on refuse son existence (c'est pour cette raison qu'il se trouve souvent dans les phrases négatives).
 - Par exemple :
Do you need SOME morphine? (Si je vous en propose, c'est que j'en ai)
Do you have ANY morphine? (Je demande au hasard)
I don't want ANY morphine. (Je ne me demande plus s'il y en a. Tout ce que je sais, c'est que je n'en veux pas. Par conséquent, j'en refuse l'existence)
- **Comment fonctionne MOST ?**
 - Contrairement au superlatif (the MOST common), je mets TOUJOURS Ø devant MOST lorsqu'il signifie "la plupart" (ex. Ø Most opioids "la plupart des opiacés").
 - Je mets Ø derrière MOST lorsque l'item n'est pas spécifié par la suite :
Most Ø opioids are effective painkillers.
 - Si, au contraire, l'item est spécifié (par ex. the opioids I have in my cupboard "les opiacés que j'ai dans mon armoire"), j'ajoute OF THE :
Ø Most OF THE opioids I have in my cupboard are effective painkillers.

À vous de jouer...

Complétez les phrases suivantes à l'aide de ANY, SOME et NO.

- 1) He isn't surgeon. He is the best one we have.
- 2) Will you have water with your medicine?
- 3) We don't have morphine here.
- 4) We have morphine left. We need to order
- 5) people will refuse morphine. It is their choice.

Complétez les phrases suivantes à l'aide de MUCH, MANY, LITTLE, FEW, A LITTLE et A FEW.

- 1) There are people in the ER ("les Urgences"). We need help.
- 2) There is wait to see a physician ("un médecin"). You'll need to be patient.
- 3) During the summer, there are physicians available.
- 4) If you go to a public hospital, you'll have money to pay.
- 5) There is urine on the floor. Will you wipe it out, please?

Traduisez les phrases suivantes en anglais.

- 1) La plupart des médecins sont surchargés de travail.
.....
- 2) La plupart des médecins dans notre service sont surchargés de travail.
.....
- 3) Prenez soit du paracetamol soit de l'ibuprofène.
.....
- 4) Un médecin doit être à la fois compétent et endurant.
.....
- 5) N'importe quel antibiotique fera l'affaire.
.....

Corrigés

Complétez les phrases suivantes à l'aide de ANY, SOME et NO.

- 1) He isn't **any** surgeon. He is the best one we have. (*pas n'importe lequel*)
- 2) Will you have **some** water with your medicine? (*je vous en propose*)
- 3) We don't have **any** morphine here.
- 4) We have **no** morphine left. We need to order **some**.
- 5) **Some** people will refuse morphine. It is their choice. (*certaines personnes*)

Complétez les phrases suivantes à l'aide de MUCH, MANY, LITTLE, FEW, A LITTLE et A FEW.

- 1) There are **many** people in the ER. We need help. (*people est comptable bien qu'il ne prenne pas de /s/*)
- 2) There is **much** wait to see a physician. You'll need to be patient.
- 3) During the summer, there are **few** physicians available.

- 4) If you go to a public hospital, you'll have **little** money to pay.
- 5) There is **a little** urine on the floor. Will you wipe it out, please?

Traduisez les phrases suivantes en anglais.

- 1) La plupart des médecins sont surchargés de travail.
Most physicians are overworked.
- 2) La plupart des médecins dans notre service sont surchargés de travail.
Most of the physicians in our department are overworked.
- 3) Prenez soit du paracétamol soit de l'ibuprofène.
Take **either** paracetamol **or** ibuprofen.
- 4) Un médecin doit être à la fois compétent et endurant.
A physician has to be **both** competent and hard-wearing.
- 5) N'importe quel antibiotique fera l'affaire.
Any antibiotic will do.

Les Modaux

Modals



- Les modaux sont très importants dans un article scientifique car ils permettent à l'auteur de nuancer son propos. En anglais, ils sont au nombre de cinq : WILL, SHALL, CAN, MAY et MUST auxquels on ajoute leur version prétérite : WOULD, SHOULD, COULD et MIGHT. MUST n'en possède pas.
- Chaque modal exprime deux grandes nuances (par ex. MUST traduit les notions d'obligation et de certitude). Seul le contexte permet de comprendre quelle nuance l'auteur a choisi d'exprimer à travers le modal.
- Rappel : L'anglais, comme d'autres langues germaniques, est une langue sans futur. L'idée d'avenir va donc être exprimée à l'aide de différents outils tels que les modaux mais également grâce au présent et aux constructions du type BE GOING TO et BE (ABOUT) TO, etc., en fonction des contextes.

- WILL exprime la prévisibilité et la volonté :

The participants **will** not take the molecule.

Fr. soit "Les participants ne prendront pas la molécule" soit "Les participants refusent de prendre la molécule".

- WOULD exprime la systematicité passée et l'hypothétique

In our last study, both the participants and the investigators **would** be blinded⁵.

Fr. Dans notre dernière étude, ni les participants ni les investigateurs ne savaient quel traitement était donné.

What **would** we do if too many participants were lost to follow-up?

Fr. Que ferions-nous si trop de patients étaient perdus de vue?

- SHALL exprime la suggestion et la garantie.

Shall we blind the investigators or not?

Fr. Laisse-t-on les investigateurs dans l'ignorance ou non?

We **shall** offer the participants the best treatment options possible.

Fr. Nous nous engageons à offrir le meilleur traitement aux sujets.

- SHOULD exprime le conseil et l'improbabilité.

More participants **should** be included.

Fr. On devrait inclure plus de sujets.

Should there be any serious adverse events, we would change the protocol.

Fr. Si toutefois il y avait des effets indésirables graves, nous changerions le protocole.

- CAN exprime la capacité et la possibilité actuelle.

We have to include participants who **can** read.

Fr. Nous devons inclure des sujets qui savent lire.

Some participants **can** be lost to follow-up.

Fr. Certains sujets peuvent être perdus de vue.

5. Blind "aveugle".

- **COULD** exprime la capacité passée et la possibilité conditionnelle
We included participants who **could** read.
Fr. Nous avons inclus des sujets qui savaient lire.
The study design **could** be improved.
Fr. On pourrait améliorer le design de l'étude.
- **MAY** exprime la permission et la supposition
May we offer participants another treatment option?
Fr. A-t-on le droit d'offrir aux sujets un autre traitement?
Some participants **may** be lost to follow-up.
Fr. Il se peut que certains sujets soient perdus de vue.
- **MIGHT** exprime la permission passée et l'hypothèse
Participants asked if they **might** receive another treatment option.
Fr. Les sujets ont demandé s'ils avaient le droit de recevoir un autre traitement.
These results **might** change our study's applicability.
Fr. Il se pourrait que ces résultats modifient l'applicabilité de notre étude.
- **MUST** exprime l'obligation et la certitude
In our study, we **must** include female patients to enhance its reliability.
Fr. Dans notre étude, nous devons inclure des femmes afin d'en augmenter la fiabilité.
The study's poor reliability **must** be due to the absence of randomisation.
Fr. La mauvaise fiabilité de l'étude est certainement due à l'absence de randomisation.
- Si la nuance porte sur un événement décalé dans le passé, l'auteur utilisera un modal suivi de HAVE + Participe passé. Par exemple : "We **should have included** more participants" se traduit par "Nous **aurions dû inclure** plus de participants" (mais nous ne l'avons pas fait).
- **Parfois NOT est attaché au modal. Est-ce que le sens s'en trouve modifié ?**
Le sens est modifié seulement pour CAN :
You **cannot** go "Tu ne peux pas y aller" et You can **not** go "Tu peux ne pas y aller".

À vous de jouer...

Choisissez le bon modal (événement présent).

- 1) She study more to pass her ECN. (conseil)
- 2) If we did a biopsy, we know more about the mass. (prévisibilité)
- 3) The patient not swallow her medication. We have to sedate her. (volonté)
- 4) we give her morphine to ease the pain? (suggestion)
- 5) You're having myocardial infarction so you go to the ER. (obligation)
- 6) I borrow your stethoscope? (permission)
- 7) We make a mistake if we do not do a skin sensitivity test (hypothèse).
- 8) It be the betadine. She is allergic to iodine. (certitude)

- 9) The patient walk with a stick. (capacité)
- 10) you check if there is a bed available for the patient? (possibilité conditionnelle)

Choisissez le bon modal (évènement décalé).

- 1) His mother (smoke) during pregnancy, which could explain his low birth weight. (certitude)
- 2) She (be) at home, she was in hospital. (impossibilité)
- 3) His blood sugar level is very high. He (control) it when it was time. (conseil)
- 4) Imagine what (happen) if his neighbor had not called 911. (hypothèse)
- 5) Without a treatment for his glaucoma, next year, he (go) blind. (prévisibilité)

Corrigés

Choisissez le bon modal (évènement présent).

- 1) She **should** study more to pass her ECN. (conseil)
- 2) If we did a biopsy, we **would** know more about the mass. (prévisibilité)
- 3) The patient **will** not swallow her medication. We have to sedate her. (volonté)
- 4) **Shall** we give her morphine to ease the pain? (suggestion)
- 5) You're having myocardial infarction so you **must** go to the ER. (obligation)
- 6) **May** I borrow your stethoscope? (permission)
- 7) We **might** make a mistake if we do not do a skin sensitivity test (hypothèse).
- 8) It **must** be the betadine. She is allergic to iodine. (certitude)
- 9) The patient **can** walk with a stick. (capacité)
- 10) **Could** you check if there is a bed available for the patient? (possibilité conditionnelle)

Choisissez le bon modal (évènement décalé).

- 1) His mother **must have smoked** during pregnancy, which could explain his low birth weight. (certitude)
- 2) She **cannot have been** at home, she was in hospital. (impossibilité)
- 3) His blood sugar level is very high. He **should have controlled** it when it was time. (conseil)
- 4) Imagine what **might have happened** if his neighbor had not called 911. (hypothèse)
- 5) Without a treatment for his glaucoma, next year, he **will have gone** blind. (prévisibilité)

Le passif

The passive form

- Dans un article scientifique, le sujet s'efface puisque la priorité est donnée à l'objet de l'étude. L'anglais utilise le passif pour traduire ce caractère impersonnel. En anglais, comme dans la plupart des autres langues germaniques, toutes les constructions, ou presque, peuvent se mettre à la voix passive. Souvent, le très répandu "on" français sera traduit par un passif en anglais (par ex. à la phrase française "On a fait une étude randomisée" correspond la phrase anglaise "A randomised study was conducted"). De même, pour traduire les verbes pronominaux français (ex. se dérouler, se manifester, etc.), on utilisera un passif en anglais (par exemple : fr. Cette molécule **se** détériore et ang. This molecule **is** deteriorated).
- **Comment est-il construit ?**
Comme en français, l'anglais utilise BE (être) qu'il fait suivre d'un participe passé (ex. Patients ARE INCLUDED). C'est BE qui porte la marque du temps (ex. Patients WERE included).
- **Y-a-t-il forcément un complément d'agent ?**
Souvent le complément d'agent disparaît car il n'est pas pertinent. En revanche, lorsqu'il y en a un, s'il s'agit d'un acteur animé, il est introduit par **BY** et s'il s'agit d'un moyen, il est introduit par **WITH** (par ex. "The patient was treated **BY** Professor X" et "The patient was treated **WITH** IV drugs").
- **Comment fonctionnent les verbes qui ont deux compléments ?**
Avec les verbes à deux compléments tels que **offer, give, refuse, ask, show**, etc., on peut choisir comme sujet grammatical l'un ou l'autre des compléments en fonction de l'importance qu'on leur accorde (par ex. "GPs⁶ were offered a free trip to Tahiti" ou "A free trip to Tahiti was offered to GPs").
- **Existe-t-il une différence entre BE DRESSED et GET DRESSED ?**
En anglais, lorsque l'adjectif possède la même forme que le participe passé (par ex. **drunk** "saoul" et **drink, drank, drunk** "boire"), on marquera la différence entre l'état (BE DRUNK "être saoul") et le processus (GET DRUNK litt. "devenir saoul" = "se saouler"). Par conséquent, en français, BE DRESSED se traduit par 'être habillé(e)' et GET DRESSED par "s'habiller". Si en français, la structure n'est pas passive, elle l'est en anglais.
- **Les verbes prépositionnels peuvent-ils être passivés ?**
Pour rappel, il existe en anglais, comme en français, des verbes qui fonctionnent avec des prépositions (par ex. fr. dépendre de et ang. **depend on**).
Contrairement au français, l'anglais passive les verbes qui sont suivis d'une préposition (par ex. This patient was looked **after**, qui se traduit en français par "On s'est occupé de ce patient").
- **Existe-t-il une différence entre BE SAID TO et BE TOLD TO ?**
Bien que toutes les deux soient à la voix passive, les deux constructions ne sont pas équivalentes : "He is SAID TO work hard" correspond à "On dit qu'il travaille dur" et "He is TOLD TO work hard" à "On lui dit de travailler dur".

6. General Practitioners (les médecins généralistes).

- Quelle différence y-a-t-il entre “He is known to be” et “He is known to have been” ?

Les deux constructions se traduisent en français par “On sait que...”. Cependant, dans la première (par ex. He is known to be a great surgeon), “il” est toujours un grand chirurgien (fr. On sait que **c’est** un grand chirurgien). Dans la deuxième (par ex. He is known to have been a great surgeon), “il” n’est plus en activité (fr. On sait que ça a été un grand chirurgien).

À vous de jouer...

Mettez les phrases suivantes au passif.

- 1) Someone has operated on the patient.

- 2) He offered me a free consultation

ou

- 3) One knows the new molecule is ineffective.

- 4) One says Ebola was already in Paris last winter.

- 5) We asked patients not to eat.

Choisissez BY ou WITH pour introduire le complément d’agent.

- 1) He was treated antibiotics.
- 2) The mass was revealed a CT⁷.
- 3) The tumor was excised the surgeon on call.
- 4) The OR was booked three teams at the same time.
- 5) The pain was eased morphine.

Traduisez les phrases suivantes en français.

- 1) Smoking **has been thought** for years **to** induce bladder cancer.
- 2) Turner(’s) syndrome **is characterized by** growth retardation.
- 3) This OR **has been slept in**.
- 4) He **got operated on** in 2001.
- 5) He **was told to** take his temperature.

7. Computerized Tomography.

Corrigés

Mettez les phrases suivantes au passif.

- 1) Someone has operated on the patient.
The patient has been operated on.
- 2) He offered me a free consultation
I was offered a free consultation.
ou
A free consultation was offered to me.
- 3) One knows the new molecule is ineffective.
The new molecule is known to be ineffective.
- 4) One says Ebola was already in Paris last winter.
Ebola is said to have already been in Paris last winter.
- 5) We asked patients not to eat.
Patients were asked not to eat.

Choisissez **BY** ou **WITH** pour introduire le complément d'agent.

- 1) He was treated **with** antibiotics.
- 2) The mass was revealed **with** a CT.
- 3) The tumor was excised **by** the surgeon on call.
- 4) The OR was booked **by** three teams at the same time.
- 5) The pain was eased **with** morphine.

Traduisez les phrases suivantes en français.

- 1) Smoking **has been thought** for years **to** induce bladder cancer.
On pense depuis des années que le tabac provoque des cancers de la vessie.
- 2) Turner('s) syndrome **is characterized by** growth retardation.
Le syndrome de Turner se caractérise par un retard de croissance.
- 3) This OR **has been slept in**.
On a dormi dans ce bloc.
- 4) He **got operated on** in 2001.
Il s'est fait opérer en 2001.
- 5) He **was told to** take his temperature.
On lui a dit de prendre sa température.

Les constructions verbales

Verb patterns

- En anglais, les verbes, adjectifs et noms peuvent être tantôt suivis de TO, tantôt de -ING et parfois de Ø.
- Pour comprendre le principe, il faut raisonner en termes d'orientation. Ainsi, TO entraîne une orientation à droite c'est-à-dire vers un objectif à atteindre. -ING, au contraire, entraîne une orientation à gauche, c'est-à-dire vers du déjà-fait.
- Comprendre la différence d'orientation est primordial car le sens de la phrase va s'en trouver changé.
Par exemple, dans la phrase "The participants stopped **following** the new protocol", les patients ont arrêté de suivre le nouveau protocole. Mais, dans la phrase "The participants stopped **to** follow the new protocol", les patients ont tout arrêté **pour** suivre un nouveau protocole. La différence est donc de taille.
 - Do you remember **excludING** this patient? (fr. Te souviens-tu AVOIR EXCLU ce patient ?)
 - Remember **TO** exclude this patient. (fr. Rappelle-toi qu'il FAUT EXCLURE ce patient)
 - **TO** conduct this study was a nightmare. (fr. POUR mener cette étude, c'était un cauchemar)
 - **ConductING** this study was a nightmare. (fr. DE mener cette étude, c'était un cauchemar)
 - He tried **TO** take Viagra*. (fr. Il a essayé de prendre du Viagra* mais impossible de trouver la boîte)
 - He tried **takING** Viagra*. (fr. Il a essayé de prendre du Viagra* mais ça n'a pas marché)
 - The patient wants **TO** wash his hair. (fr. Le patient veut se laver les cheveux)
 - The patient's hair wants **washING**. (fr. Les cheveux du patient ont besoin d'un shampoing)
- En anglais scientifique, on utilise souvent la forme FOR V-ING pour exprimer la destination et l'usage alors que TO V exprime l'objectif.
- Pour traduire FAIRE + VERBE, l'anglais offre deux possibilités :
 - **MAKE** (effet direct)
Par exemple : Anticancer agents **make** the hair fall.
 - **HAVE** (effet indirect)
Par exemple : I **had** my daughter call an ambulance.
- Les deux fonctionnent avec Ø :
 - The pills **MAKE** me Ø sleepy. (fr. Ces pilules me font dormir)
 - I'll **HAVE** the doctor Ø come. (fr. Je vais faire venir le médecin)
- **Comment traduire FAIRE + VERBE comme dans FAIRE REPARER un scanner ?**
 - À l'aide de **HAVE** + Participe passé.
Par exemple : I **HAD** my CT scanner **REPAIRED**.

• Quelle est la différence entre HAVE + VERBE et HAVE + Participe passé ?

- Les deux constructions correspondent au français FAIRE + VERBE mais dans HAVE + VERBE, le complément est agent (ex. I **had** the nurse **open** the OR = Je lui (l'infirmière) ai fait ouvrir le bloc – l'infirmière a ouvert/fait ouvrir le bloc). Dans HAVE + PP, le complément est objet (ex. I **had** the OR **opened** = J'ai fait ouvrir le bloc – par qui n'a pas d'importance).
- Après HELP, on a le choix entre Ø et TO avec une nuance qui peut être importante en recherche clinique :
 - ▶ He helped me Ø select the participants. (fr. Il m'a aidé à sélectionner les participants – Il les a sélectionnés à ma place)
 - ▶ He helped me TO select the participants. (fr. Il m'a aidé à sélectionner les participants – Il a juste participé car au final, j'en ai sélectionné la plupart)

À vous de jouer...

Traduisez les phrases suivantes en anglais.

- 1) Elle a oublié de prendre sa pilule.
.....
- 2) Elle a oublié qu'elle avait pris sa pilule aujourd'hui.
.....
- 3) Il a arrêté de respirer.
.....
- 4) Il s'est arrêté pour respirer.
.....
- 5) J'ai essayé de lui donner de l'aspirine mais la fièvre n'a pas baissé.
.....

Corrigés

Traduisez les phrases suivantes en anglais.

- 1) Elle a oublié de prendre sa pilule.
She forgot **to** take her pill.
- 2) Elle a oublié qu'elle avait pris sa pilule aujourd'hui.
She forgot **taking** her pill today.
- 3) Il a arrêté de respirer.
He stopped **breathing**.
- 4) Il s'est arrêté pour respirer.
He stopped **to** breathe.
- 5) J'ai essayé de lui donner de l'aspirine mais la fièvre n'a pas baissé.
I tried **giving** him aspirin but the fever did not go down.

Les verbes à particule et à préposition

Phrasal and prepositional verbs

- L'association d'un verbe et d'une postposition (*up, down, back, etc.*) permet à la langue anglaise de faire des économies considérables en nombre de vocables. Jugez plutôt :

Un verbe (*look*) et plus d'une dizaine de sens :

look **about** chercher quelqu'un des yeux

look **after** s'occuper de

look **ahead** penser à l'avenir

look **at** observer

look **away** détourner les yeux

look **back** regarder en arrière

look **down on** mépriser

look **for** chercher

look **forward to** attendre avec impatience

look **into** examiner

look **on** considérer

look **out** faire attention

look **over** parcourir

look **through** passer en revue

look **to** chercher à

look **up** consulter

etc.

- Voici ceux que l'on rencontre le plus couramment dans les articles scientifiques :

add up	ajouter
back up	soutenir
build up (built, built)	accumuler
carry on	continuer
carry out	mener/conduire
come up	survenir
cut back on (cut, cut)	réduire
drop out	abandonner
fill out	remplir
find out (found, found)	trouver





follow up	<i>suivre</i>
follow on	<i>poursuivre</i>
send for (sent, sent)	<i>faire venir</i>
slow down	<i>ralentir</i>
speed up (sped, sped)	<i>accélérer</i>
stand out (stood, stood)	<i>sortir du lot</i>
sum up	<i>résumer</i>
trigger off	<i>déclencher</i>
turn out	<i>se révéler</i>
work out	<i>résoudre</i>

- Certains verbes/adjectifs fonctionnent avec des **prépositions**. Voici les plus courants :

account for	<i>justifier</i>
adapted to	<i>adapté à</i>
agree with	<i>être d'accord avec</i>
aim to	<i>avoir pour objectif de</i>
aimed at	<i>destiné à</i>
based on	<i>basé sur</i>
close to	<i>près de</i>
compare to	<i>comparer à</i>
compare with	<i>comparer à</i>
comply with	<i>se conformer à</i>
concerned with	<i>préoccupé par</i>
consist in	<i>consister à</i>
consist of	<i>consister en</i>
deal with (dealt, dealt)	<i>traiter de</i>
depend on	<i>dépendre de</i>
devoted to	<i>consacré à</i>
differ from	<i>différer de</i>
equipped with	<i>équipé de</i>
focus on	<i>se concentrer sur</i>
interested in	<i>intéressé par</i>
involved in	<i>impliqué dans</i>
opt for	<i>choisir</i>
provide with	<i>fournir</i>
rely on	<i>se reposer sur</i>
remind of	<i>rappeler</i>
responsible for	<i>responsable de</i>
similar to	<i>similaire à</i>
suitable for	<i>adapté à</i>
wait for	<i>attendre</i>

À vous de jouer...

Choisissez la postposition/préposition qui convient.

- 1) The study was carriedin 2011.
- 2) The participants had to cutthe number of tablets they were taking.
- 3) While we waitedthe results of the blood tests, we decided to slightly modify the protocol.
- 4) We addedmore participants.
- 5) The drug spedthe recovery.
- 6) Plaques buildin the brain.

Corrigés

Choisissez la postposition/préposition qui convient.

- 1) The study was carried **out** in 2011.
- 2) The participants had to cut **back on** the number of tablets they were taking.
- 3) While we waited **for** the results of the blood tests, we decided to slightly modify the protocol.
- 4) We added **up** more participants.
- 5) The drug sped **up** the recovery.
- 6) Plaques build **up** in the brain.

Les temps

The tenses

- Alors qu'en français, il y a 16 temps différents, en anglais, il n'y en a que deux : le PRESENT (ce qui est vrai au moment où je parle) et le PRETERIT (ce qui n'est pas vrai au moment où je parle⁸), et deux options à choisir : BE + -ING ou non (commentaire ou non) et HAVE ou non (incidence ou non).
- Comprendre le fonctionnement des temps en anglais permet de mieux saisir le message des auteurs dans leurs écrits scientifiques. Ainsi, bien que cela soit rare, si l'auteur d'un article scientifique utilise BE+-ING (par ex. We were not testing the efficacy but rather the safety of the drug), le lecteur devra s'attendre à ce qu'il s'agisse d'un commentaire et non d'une information.
- Si ce même auteur opte pour HAVE suivi d'un participe passé (par ex. Our study has/had evidenced the safety of the drug), le lecteur devra comprendre que ce qui a été démontré a une incidence sur le présent (HAVE) ou sur le passé (HAD).
- La présentation des temps qui suit diffère de celle que l'on peut lire encore dans certains manuels. Elle a l'avantage d'être récente et de permettre de comprendre tous les énoncés sans exception car elle correspond au fonctionnement réel de la langue anglaise.

1) Option 1 "BE+-ING ou non"

- Pour simplifier, le présent et le prétérit sans BE+-ING sont dits "de Phase 1" et avec BE+ -ING "de Phase 2".
- La Phase 1 (Phase objective) permet à l'auteur de donner une information. La Phase 2 (Phase subjective) lui donne l'occasion d'ajouter un commentaire ou une explication.

Par exemple :

- When the investigators **do not ask** the participants for their consent (Phase 1), they **are breaking** the law (Phase 2).
- Fr. Lorsque les investigateurs ne demandent pas aux participants de leur donner leur consentement, ils transgressent la loi.

L'auteur pose une première équation en Phase 1 ("the investigators do not ask the participants for their consent") puis la commente/explique à l'aide de la Phase 2 ("they are breaking the law").

- Ainsi, dans la question "What did you do yesterday night in the lab?" (Phase 1), il s'agit d'une simple demande d'information. Mais, dans la question "What were you doing yesterday night in the lab?" (Phase 2), il s'agit d'une demande d'explication (On sous-entend que la personne n'aurait pas dû y être).

2) Option 2 "HAVE ou non"

- HAVE apparaît parce que l'auteur fait le lien entre un fait passé (participe passé) et la situation présente (HAVE) ou passée (HAD) pour trois raisons :
- Parce qu'il s'intéresse au RESULTAT.
 - Too many patients **have been** lost to follow-up → We need to stop the study.
 - Too many patients **had been** lost to follow-up → We needed to stop the study.

8. Soit parce que ça n'est plus vrai (passé) soit parce que ça n'est pas encore vrai (irréel).

- Parce qu'il fait un BILAN
 - The role of orlistat in the management of metformin-treated type 2 diabetic patients **has never been** investigated.
 - Fr. Le rôle de l'orlistat dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 traités par metformine n'a jamais fait l'objet d'études.
- Parce qu'il utilise FOR ou SINCE (uniquement lorsqu'ils ont pour sens 'depuis')
 - FOR s'emploie avec une expression indiquant une durée.
 - SINCE s'emploie avec une expression indiquant un point de départ.

Par exemple :

 - He **has/had been** ill **for** two weeks / he **has/had been** ill **since** Monday
 - Fr. Il est/était malade depuis deux semaines / Il est/était malade depuis lundi.
- A-t-on toujours le choix ?

Dès lors que l'évènement est daté (dans le passé), l'anglais va automatiquement utiliser le prétérit (par ex. **Last year**, we conducted a study on the efficacy of paracetamol in joint pains).
- Quel temps choisir après **WHEN** ?

Dans une phrase introduite par **WHEN**, l'anglais utilise le présent (pour traduire le futur en français) (par ex. When I **am** a doctor, I will work in a hospital setting. fr. Quand je **serai** médecin, je travaillerai en milieu hospitalier).

À vous de jouer...

Traduisez les phrases suivantes en anglais.

Présent ou prétérit ?

- 1) Nous préférierions que vous incluiez plus de femmes.

.....

- 2) Prenez d'autres patients au cas où vous auriez de nombreux perdus de vue.

.....

- 3) Cette étude est née suite à une augmentation des décès.

.....

- 4) Quand vous aurez les résultats, vous rédigerez la première partie de l'étude.

.....

- 5) Si seulement nous avions des financements.

.....

Phase 1 ou Phase 2 ?

- 1) Les internes sont en grève. Ils protestent contre leurs conditions de travail.
.....
- 2) Cette étude randomisée permet d'évaluer l'efficacité d'un nouvel anticancéreux.
.....
- 3) Nous devons nous dépêcher car l'étude commence demain.
.....
- 4) Nous avons exclu ce patient. Il n'arrêtait pas de se plaindre.
.....
- 5) Il opérerait un patient lorsque son cœur s'est arrêté.
.....

Bilan ou non ?

- 1) Le patient n'a rien mangé depuis hier.
.....
- 2) Notre étude n'a pas trouvé de financement. Nous devons y mettre un terme.
.....
- 3) Hier, nous avons perdu deux patients.
.....
- 4) Jusqu'à présent, nous avons perdu deux patients.
.....
- 5) Nous travaillions sur ce médicament depuis trois ans lorsqu'il a été retiré du marché.
.....

Corrigés

Traduisez les phrases suivantes en anglais.

Présent ou prétérit ?

- 1) Nous préférierions que vous incluiez plus de femmes.
We'd rather you included more women. (*irréel*)
- 2) Prenez d'autres patients au cas où vous auriez de nombreux perdus de vue.
Include other patients in case you **had** many lost to follow-up. (*irréel*)
- 3) Cette étude est née suite à une augmentation des décès.
This study **was** born after an increase in the death rate. ("*after*" joue le rôle de *dateur passé*)
- 4) Quand vous aurez les résultats, vous rédigerez la première partie de l'étude.
When you **get** the results, you will write the first part of the study. (*présent après WHEN*)
- 5) Si seulement nous avions des financements.
If only we **had** some funding available. (*irréel*)

Phase 1 ou Phase 2 ?

- 1) Les internes sont en grève. Ils protestent contre leurs conditions de travail.
The interns are on strike. They **are protesting** against their working conditions. (*explication de ce qui précède*)
- 2) Cette étude randomisée permet d'évaluer l'efficacité d'un nouvel anticancéreux.
This randomised study **permits** to assess the efficacy of a new anti-cancer drug. (*information*)
- 3) Nous devons nous dépêcher car l'étude commence demain.
We must hurry because the study **is starting** tomorrow. (*explication de ce qui précède*)
- 4) Nous avons exclu ce patient. Il n'arrêtait pas de se plaindre.
We excluded this patient. He **was** always **complaining**. (*explication de ce qui précède*)
- 5) Il opérait un patient lorsque son cœur s'est arrêté.
He **was operating** on a patient when his heart stopped. (*explication sur sa position au moment de sa mort*)

Bilan ou non ?

- 1) Le patient n'a rien mangé depuis hier.
The patient **has not eaten** since yesterday. (*depuis*)
- 2) Notre étude n'a pas trouvé de financement. Nous devons y mettre un terme.
Our study **has not found** any funding. We have to end it. (*incidence sur le présent*)
- 3) Hier, nous avons perdu deux patients.
Yesterday, we **lost** two patients. (*présence d'un dateur passé*)
- 4) Jusqu'à présent, nous avons perdu deux patients.
So far, we **have lost** two patients. (*bilan*)
- 5) Nous travaillions sur ce médicament depuis trois ans lorsqu'il a été retiré du marché.
We **had worked** on this drug for three years when it was taken off the market. (*"depuis" dans un contexte passé – une phase 2 sur "work" aurait également été possible → had been working mais aurait ajouté de la subjectivité par ex. : agacement*)

Les propositions relatives

Relative clauses

- Une proposition relative permet de rassembler deux phrases en une seule à l'aide d'un pronom relatif (WHO, WHOM, WHOSE, WHICH et THAT) :

The participants received a treatment. The treatment was unconventional.

→ The participants received a treatment **that** was unconventional.

- Comment choisir le pronom ?

– Quand le pronom est sujet et l'antécédent humain, le pronom est WHO.

Ex : The man **who** funded the study worked for the FDA (fr. L'homme qui a financé l'étude travaillait pour la FDA).

– Quand le pronom est complément et l'antécédent humain, on trouve soit WHOM soit WHO.

Ex : The patients **whom/who** the study addressed had a rare disease. (fr. Les patients qui étaient concernés par l'étude souffraient d'une maladie rare).

– Pour un antécédent non-humain, que le pronom soit sujet ou complément, on utilise toujours WHICH.

Ex : The disease **which** the participants had was rare et the research **which** was funded by the private sector. (fr. "La maladie **que** les sujets avaient était rare" et "la recherche **qui** était financée par le secteur privé").

- Qu'en est-il de THAT?

On peut employer THAT à la place de WHO et WHICH sans changer le sens mais il apparaîtra uniquement dans les relatives restrictives (voir ci-dessous) et en l'absence de préposition.

- Quelle différence y-a-t-il entre une relative appositive et une relative restrictive ?

La relative appositive apporte des renseignements supplémentaires à propos de l'antécédent (on note que ces renseignements sont entre deux virgules) alors que la relative restrictive indique que les éléments restreignent l'antécédent.

– Appositive : The study, **which** was funded by the FDA, was biased.

Fr. L'étude, qui a été financée par la FDA, était biaisée. (L'élément n'est pas essentiel. Il s'agit d'un simple ajout d'information).

– Restrictive : The study **which/that** was funded by the FDA was biased.

Fr. L'étude qui a été financée par la FDA était biaisée. (L'élément est essentiel parce qu'il s'agit par exemple d'opposer l'étude financée par la FDA à celle financée par le secteur privé).

- Peut-on faire l'impasse d'un pronom relatif dans une relative ?

On peut supprimer WHO et WHICH quand ils sont compléments dans la relative.

Par exemple :

The physician (whom) I saw yesterday. (*whom* est complément de *saw*, on peut le supprimer)

The CT scanner (which) we bought. (*which* est complément de *bought*, on peut le supprimer)

Dans ce cas (c'est-à-dire si le pronom est complément), s'il y a une préposition⁹, on la place en fin de phrase.

Who's the physician (whom) you were talking **to**? (*whom est complément de were talking to*)

This is the CT scanner (which) we dreamt **of**. (*which est complément de dreamt of*)

En revanche, on ne peut JAMAIS supprimer WHO et WHICH dans une phrase quand ils sont sujets dans la relative.

Par exemple :

The physician **who** talked to you. (*who est sujet de talk, on ne peut pas le supprimer*)

A CT scanner **which** changed our practice (*which est sujet de change, on ne peut pas le supprimer*)

- **Comment traduire le DONT français ?**

- Par WHOSE s'il existe un rapport de possession ou de parenté. Il est suivi du nom sans article.

Our colleague **whose** CT scanner I nearly broke was furious.

The patient **whose** father was one of the investigators was excluded.

- Par OF WHICH dans les autres cas (souvent pour les non-humains). OF WHICH est toujours placé directement après le nom.

A decision the importance **of which** was not realized at the time (fr. une décision dont l'importance n'a pas été comprise à l'époque). La structure est THE...OF WHICH.

- DONT certains : some OF WHOM/WHICH

Par exemple :

The patients **some of whom** did not have the virus were included in the study anyway.

Fr. Les patients dont certains n'avaient pas le virus ont tout de même été inclus dans l'étude.

The results **some of which** were biased got published anyway.

Fr. Les résultats dont certains étaient biaisés ont tout de même été publiés.

- DONT la plupart : most OF WHOM/WHICH

Par exemple :

The hospital has five ORs, **most of which** are booked all day.

Our team comprises five surgeons, **most of whom** come from Harvard's.

- DONT deux (valable pour tous les chiffres) : two OF WHOM (humain) et two OF WHICH (non-humain).

- **Comment traduire CE QUE et CE QUI ?**

- Par WHAT et WHICH.

- WHAT permet d'annoncer ce qui va être précisé ensuite :

What I think is that we should not have included this patient. Fr. **Ce que** je pense c'est que nous n'aurions pas dû inclure ce patient.

- WHICH, en revanche, reprend la proposition qui précède :

He excluded this patient, **which** did not surprise me. Fr. Il a exclu ce patient, **ce qui** ne m'a pas étonné.

9. Une préposition est un outil grammatical qui permet d'introduire un complément (ex. I went **to** the hospital **in** an ambulance **to** be operated **on**)

• À quoi sert **WHETHER** ?

- **WHETHER** est utilisé pour les interrogatives indirectes, c'est un synonyme de **IF**.

I don't know **whether** I'll have the time = I don't know if I'll have the time. Fr. Je ne sais pas si j'aurai le temps.

À vous de jouer...

Reliez les phrases suivantes par le pronom relatif qui convient.

- 1) Clinical trials are research studies. They explore whether a medical strategy is safe and effective for humans.
- 2) Informed consent is a process. In this process, researchers provide enrolled participants with information about a clinical study.
- 3) A clinical study is conducted according to a research plan known as the protocol. The protocol is designed to answer specific research questions.
- 4) The patients are included in the study. The patients have to sign an informed consent.
- 5) This volunteer was among the participants. A placebo was given to these participants.

Choisissez entre **WHAT et **WHICH**.**

- 1) is important in a clinical trial is that there is no conflict of interest.
- 2) The study was sponsored by the company that marketed the drug, I thought was biased.
- 3) the investigator told the participants was unethical.
- 4) The protocol was unclear, made the study inapplicable.
- 5) Nobody will understand the results mean if they are not modified.

Traduisez les phrases suivantes en anglais.

- 1) Dans cette étude, ils ont inclus des patients dont la moitié était analphabète.

.....

- 2) L'étude porte sur l'évaluation de médicaments dont trois ont été retirés du marché.

.....

- 3) Nous ignorons si le protocole a été suivi correctement.

.....

- 4) L'investigateur dont l'étude a été interdite a décidé de porter plainte.

.....

- 5) L'étude dont le protocole a été remis en cause a continué.

.....

Reliez les phrases suivantes par le pronom relatif qui convient.

- 1) Clinical trials are research studies **that /which** explore whether a medical strategy is safe and effective for humans. (relative restrictive)
- 2) Informed consent is a process in **which** researchers provide enrolled participants with information about a clinical study. (préposition *in*)
- 3) A clinical study is conducted according to a research plan known as the protocol, **which** is designed to answer specific research questions. (relative appositive)
- 4) The patients **that /who** are included in the study have to sign an informed consent. (relative restrictive)
- 5) This volunteer was among the participants to **whom/who** a placebo was given. (préposition *to*)

Choisissez entre **WHAT** et **WHICH**.

- 1) **What** is important in a clinical trial is that there is no conflict of interest.
- 2) The study was sponsored by the company that marketed the drug, **which** I thought was biased.
- 3) **What** the investigator told the participants was unethical.
- 4) The protocol was unclear, **which** made the study inapplicable.
- 5) Nobody will understand **what** the results mean if they are not modified.

Traduisez les phrases suivantes en anglais.

- 1) Dans cette étude, ils ont inclus des patients dont la moitié était analphabètes.
In this study, they included patients, half **of who/whom** were illiterate.
- 2) L'étude porte sur l'évaluation de médicaments dont trois ont été retirés du marché.
The study is about assessing medicines, three **of which** have been taken off the market.
- 3) Nous ignorons si le protocole a été suivi correctement.
We do not know **whether** the protocol has been followed correctly.
- 4) L'investigateur dont l'étude a été interdite a décidé de porter plainte contre la FDA.
The investigator **whose** study was banned has decided to sue the FDA.
- 5) L'étude dont le protocole a été remis en cause a continué.
The study the protocol **of which** has been questioned continued.

Partie IV

S'ENTRAÎNER – *PRACTICING*

- Nous avons conçu cette quatrième et dernière section pour vous permettre de travailler à partir d'articles authentiques. Vous y trouverez quatre articles originaux en anglais extraits de trois revues anglo-saxonnes prestigieuses (*BMJ*, *NEJM* et *Lancet*). Bien qu'aux ECN, vous ne devriez pas avoir à traiter une méta-analyse, nous avons choisi d'en inclure une malgré tout, dans la mesure où vous serez amené(e), dans votre pratique, à vous appuyer majoritairement sur ce type d'études. Chaque article est suivi d'une liste de mots traduits en français et classés selon leur ordre d'apparition dans le texte, et de 15 questions de LCA corrigées. Nous avons conçu une grille aide-mémoire pour chacun des trois types d'études (thérapeutique, diagnostique et épidémiologique) afin d'optimiser votre temps de lecture.
- Avant toute chose, voici quelques astuces pour vous aider à comprendre les mots que vous ne connaissez pas le jour de vos épreuves.

ASTUCE 1

- Le suffixe **-th** en anglais a une valeur nominalisante (il transforme un mot tel qu'un adjectif ou un verbe en un nom). Pour comprendre le sens, il faut donc regarder la base.
 - Par exemple : *warmth* (*warm* "chaud" + **-th** = "la chaleur").
- Vous observerez parfois une petite modification au niveau de la voyelle : *strength* (*strong* "fort" + **-th** = "la force") et *length* (*long* "long" + **-th** = "la longueur").
 - Voici d'autres exemples : *width* (*wide* "large" + **-th** = "la largeur"), *growth* (*grow* "croître" + **-th** = "la croissance"), ou encore *depth* (*deep* "profond" + **-th** = "la profondeur").
 - Vous observerez parfois que le /h/ du suffixe **-th** a disparu au cours du temps comme dans *height* (*high* "haut" + **-t(h)** = "la hauteur").
- Les suffixes vous donnent donc des indications sur la nature du mot. Ainsi, **-ly** indique que le mot est un adverbe (*significantly*) ou un adjectif (*likely*) et **-ness** indique que le mot est un nom (*blindness* "cécité"). Il vous suffit alors de repérer l'adjectif ou le verbe à partir duquel le mot est construit (ex. *deafness* de *deaf* "sourde" + **-ness** = "surdité").

ASTUCE 2

- Les préfixes orientent le sens du mot. Ainsi *overcrowding* (*over* "trop" + *crowd* "foule") se traduit par *engorgement*. Là encore, il vous faut séparer le mot en unités et associer chaque unité à son sens originel. Ensuite, il ne vous reste plus qu'à deviner le sens du mot dans son contexte : *outpatient* (*out* "dehors" + *patient* "patient" = "un patient vu en consultation externe").

ASTUCE 3

- L'anglais a conservé la forme originelle vieux-française des mots en *sp-*, *sc-* et *st-* (par exemple : *spouse* "époux/épouse"). Pour retrouver le mot français actuel, il vous suffit souvent de remplacer le /s/ par un /e/ (*spine* = épine) ou d'ajouter un /e/ devant le /s/ (ex. *space* = espace).
- Malheureusement, certains de ces mots ont disparu en français moderne. C'est le cas du vieux français *espoille* "butin", qui a donné *spoil* "gâter, gâcher" en anglais.
- D'autres ont vu leur sens évoluer comme les mots anglais *scallop* (du vieux-français *escalope* "carapace, coquille"), qui se traduit par "coquille Saint-Jacques", et *scar* "cicatrice" (du vieux-français *escare* "croûte").
- Enfin, certains mots se sont éloignés de l'original comme l'anglais *scale* et le français *échelle*, qui proviennent tous deux du vieux-français *escale*.
- Mais globalement, cette astuce fonctionne bien : *step* = étape, *state* = état, *stomach* = estomac, *study* = étude, etc.

ASTUCE 4

- Si le français a remplacé certains /s/ par un accent circonflexe ^ (*hospital* = hôpital), l'anglais a conservé l'orthographe originelle. Par conséquent, vous pouvez essayer de remplacer, dans le mot anglais, le /s/ par un accent circonflexe pour trouver le mot français : *host* = hôte, avec parfois quelques petits ajustements : *crust* = croûte.

ASTUCE 5

- Comme les autres langues germaniques (allemand, néerlandais, etc.), l'anglais aime bien les amalgames (fusion de plusieurs mots). Il vous faut donc extraire les différents mots qui entrent dans la composition (ex. *eyeball* de *eye* "œil" et *ball* "ballon" = "globe oculaire"). Parfois, la fusion s'accompagne de la perte d'une ou de plusieurs lettres : *spansule* (*spanning* + *capsule* "gélule à libération prolongée") et *urinalysis* (*urine* + *analysis*).
- Certains mots sont associés grâce à un trait d'union : *life-threatening* (de *life* "vie" et *threaten* "menacer" "menaçant la vie" = "potentiellement mortel"). Mais le principe de décodage reste le même.

ASTUCE 6

- La langue anglaise est constituée de mots d'origine gréco-latine – généralement, ils ne posent pas de problème aux francophones, surtout aux étudiants en médecine ;) – et de mots d'origine germanique.
- On repère les mots d'origine germanique, entre autres, grâce aux lettres qui les constituent : /k/ (*skull* "crâne"), /g/ (*gall* "bile"), /h/ aspiré (*heart* "cœur"), /w/ (*waist* "taille"), /sh/ (*shin* "tibia"), /lf/ (*calf* "mollet"), /mb/ (*womb* "utérus"), /th/ (*thigh* "cuisse") ou encore les doubles voyelles (/oo/ *blood* "sang" et /ee/ *bleed* "saigner"). On remarque également qu'ils sont souvent monosyllabiques (une seule syllabe). Ce sont ces mots qu'il vous faut mémoriser en priorité car ils n'ont aucune transparence pour un étudiant francophone.

ASTUCE 7

- Parfois, bien qu'ils soient d'origine gréco-latine, certains mots risquent, parce qu'ils ne sont pas utilisés en français sous la même forme, de vous poser problème. Il vous faut donc faire un peu de gymnastique et essayer de retrouver, dans votre vocabulaire personnel, des mots qui vous semblent proches. Ainsi, le mot anglais *relapse* est constitué du préfixe *re-* "retour" et *lapse* "glissade" (pensez au mot *lapsus*). Il se traduit par "rechute" et "rechuter".
- À ce propos, l'anglais est très souple quant à l'utilisation des mots dans l'énoncé. Souvent, si un mot n'a pas de suffixe orientant sa nature tels que *-ity* et *-ing* (nom), *-ous* et *-ic* (adjectif) ou encore *-en* et *-er* (verbe), il peut être utilisé indifféremment comme nom, comme adjectif ou comme verbe : *stomach* "estomac", *stomach pain* "douleur gastrique" et *I cannot stomach my food* "digérer", ou encore *eye* "œil", *eye drops* "gouttes oculaires" et *He eyed me* "regarder/dévisager".

Études thérapeutiques

Therapeutic studies

1.1. Grille de lecture : études thérapeutiques

SECTION	ON CHERCHE	LES MOTS ET PHRASES CLÉS POUR TROUVER L'INFORMATION
1. Titre – Title	<i>Le type d'étude, la nature de l'intervention et les objectifs</i>	randomized, placebo-controlled, open-label, blinded, prospective, retrospective efficacy, tolerance versus
2a. Introduction – Introduction	<i>La raison pour laquelle cette étude est importante Ce qu'on sait (veut savoir) aujourd'hui L'importance du problème L'explication du raisonnement L'objectif de l'étude</i>	prevalence (a rare or a common disease) common cause of illness, morbidity, disability (handicap), death, mortality This disease is difficult to treat There is little knowledge or understanding about this pathology Existing therapies are inadequate
2b. Objectif(s) – Objective(s)	<i>L'hypothèse à tester</i>	assess, evaluate (<i>évaluer</i>) aim (at / to) (<i>avoir comme objectif de</i>) (in order, so as) to show (<i>pour démontrer</i>) the effect, the efficacy, the tolerability, the safety (<i>l'innocuité</i>), the usefulness (<i>l'utilité</i>) the hypothesis This study evaluated, assessed, studied, explored, investigated We performed, carried out (<i>réaliser</i>), conducted (<i>mener</i>) this study to show ... This study aims to test, at testing ... (<i>notre objectif est de tester</i>)
3a. Méthodes – Methods	<i>Si le design choisi pour répondre à la question scientifique est approprié Le type de comparaison choisie Si l'étude a reçu l'approbation d'un comité d'éthique</i>	parallel cross-over within subject (split-face, split-body) controlled (placebo-controlled) adaptive Phase I, II, III, IV signed informed consent (<i>consentement éclairé signé</i>) ethics review committee approval (<i>approbation par un comité d'éthique</i>)

3b. Participants et lieux – Participants and setting	<p><i>Le type de patients auxquels les auteurs se sont intéressés</i></p> <p><i>Le nombre de participants, leur démographie (âge, sexe, ethnie, caractéristiques physiques) et leur diagnostic (les paramètres cliniques, biologiques ou physiques qui décrivent le type de maladie et sa sévérité)</i></p> <p><i>La zone géographique où les données ont été recueillies, le nombre et le type de centres, la saison</i></p> <p><i>Si le nombre et les caractéristiques des participants ainsi que le(s) lieu(x) de l'étude sont appropriés</i></p> <p>Vérifiez que les méthodes et les critères d'inclusion n'ont pas été modifiés après le commencement de l'étude.</p>	<p>eligible selected chosen suitable (<i>adéquat</i>) We planned to select, include, randomize eligibility criteria for participants mild (<i>léger</i>), moderate, severe</p> <p>teaching hospital, inpatient (<i>en hospitalisation</i>), outpatient clinic (<i>en externe</i>), city, country, single center, multicenter</p>
3c. Interventions – Interventions	<p><i>Quel traitement ou quelle intervention a été étudié(e)</i></p>	<p>X was administered, given, applied to participants Participants took X, were asked to take, received X Dosage: once a day (<i>une fois par jour</i>), twice a day (<i>deux fois par jour</i>), each morning, at night, in the evening, etc.</p>
3d. Mesure des critères de jugement – Outcome measures	<p><i>La mesure des critères de jugement principaux et secondaires, incluant comment et quand ils ont été évalués</i></p> <p>Vérifiez que les critères de jugement n'ont pas été changés après le commencement de l'étude.</p>	<p>efficacy safety (<i>innocuité</i>) tolerability survival (<i>survie</i>) abstinence advantage Primary outcome or secondary outcome was ...</p>
3e. Taille de l'échantillon – Sample size	<p><i>De quelle manière la taille de l'échantillon a été déterminée</i></p> <p><i>Si l'échantillon est assez grand pour montrer une différence significative</i></p>	<p>sample size, number of participants, interim analysis (<i>analyse intermédiaire</i>), intention-to-treat (<i>en intention de traiter</i>)</p>

<p>4. Randomisation - Randomization</p>	<p><i>Si les participants ont été répartis dans des groupes, la façon dont cette répartition a été effectuée</i></p> <p><i>La méthode choisie pour générer la randomisation et la répartition</i></p> <p><i>Le type de randomisation et les détails sur d'éventuelles restrictions (ex. la taille des blocs)</i></p> <p><i>Le mécanisme utilisé pour mettre en place les séquences de répartition en insu</i></p> <p><i>Les mesures prises pour masquer la répartition</i></p> <p><i>Qui a recruté et qui a réparti les participants</i></p>	<p>randomization, ratio, block size, groups of sequentially numbered blocks</p> <p>Participants were randomized in a ratio of x:x (2 groups), x:x:x (3 groups)</p> <p>Patients were randomized using a computer generated sequence</p> <p>Patients were randomized in blocks of x</p> <p>Patients were assigned a treatment schedule</p>
<p>5. Insu – Blinding</p>	<p><i>Si l'administration du traitement s'est faite en aveugle ou pas</i></p> <p><i>Si l'étude est en aveugle, qui est concerné (les participants, les professionnels de santé, ceux qui évaluent les effets) et comment l'insu a été mis en place</i></p>	<p>blinded, unblinded</p> <p>open-label</p> <p>double-blinded</p> <p>single-blinded</p> <p>The participants, care providers, those assessing outcomes were blinded</p>
<p>6. Résultats – Results</p> <p>6a. Description des patients inclus dans l'étude – Description of patients actually involved in the study</p>	<p><i>Pour chaque groupe, le nombre de participants, qui a été réparti au hasard, qui a reçu le traitement expérimental, chez qui le critère de jugement principal a été analysé</i></p> <p><i>Pour chaque groupe, le nombre et les raisons des abandons et des exclusions après la randomisation</i></p> <p><i>Les dates des périodes de recrutement et de suivi</i></p> <p><i>Les raisons pour lesquelles l'essai a pris fin ou a été arrêté</i></p> <p><i>Pour chaque groupe, le nombre des participants (dénominateur) inclus dans chacune des analyses et si l'analyse a été menée dans le groupe prévu à l'origine</i></p> <p><i>Un tableau présentant les caractéristiques démographiques et cliniques initiales pour chaque groupe</i></p>	<p>In this study, we enrolled...</p> <p>x patients were enrolled in the study, x completed and y were lost to follow-up</p> <p>x participants were randomly assigned (<i>attribuer</i>), allocated (<i>répartir</i>), received treatment, were analyzed for the primary outcome</p> <p>For each group, x patients dropped out (<i>abandonner</i>), did not complete (<i>aller jusqu'à la fin</i>) the study or were lost to follow-up</p> <p>x were excluded for not completing inclusion criteria or experienced an adverse event</p> <p>We (this study) report(s) on data, experience years, patients selected</p> <p>A total of x patients were included</p> <p>x patients participated in this study</p> <p>x patients met (<i>remplir</i>) all criteria</p> <p>x patients withdrew (<i>retirer</i>) their consent</p> <p>x patients were withdrawn from the study because ...</p>

6b. Critères de jugement et estimation – Outcomes and estimation	<p>Pour chaque critère de jugement principal et secondaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le résultat pour chaque groupe • l'évaluation de l'effet estimé et son degré de précision (ex. un intervalle de confiance de 95 %) • les analyses des sous-groupes • l'analyse intermédiaire • l'analyse post hoc 	<p>significant differences clinically relevant (<i>pertinent</i>) differences The overall incidence was higher or lower than ... We analyzed x samples Specimens were collected from ... An improvement (<i>amélioration</i>) was observed in x patients ... The mean change from baseline was ... The median range was ...</p>
7. Dommages – Harms	<p>Tous les inconvénients majeurs et effets indésirables dans chaque groupe</p>	<p>Symptoms related to the study drug or therapeutic area are ... Adverse events were ...</p>
8. Discussion – Discussion	<p>Les limitations de l'essai, les sources des biais potentiels, les imprécisions et éventuellement la multiplicité des analyses</p> <p>Le caractère généralisable (validité externe et adaptabilité)</p> <p>Si l'interprétation des résultats est cohérente</p> <p>Si le bénéfice-risque a été correctement évalué</p> <p>La prise en compte d'autres éléments pertinents</p>	<p>This study was limited by X The implications of this study for clinicians, policy-makers, etc. are ...</p> <p>risk-benefit</p>
9. Conflits d'intérêt – Conflicts of interest	<p>Qui sont les auteurs</p> <p>Qui a financé ou apporté son aide logistique</p> <p>Le rôle des bailleurs de fonds</p> <p>À qui appartient le journal</p> <p>Qui a rédigé (rédacteur médical) ou fait la traduction (traducteur)</p>	<p>This study was funded by ... X funded this study</p> <p>We would like to thank (name) for medical writing support We would like to thank (name) for editing support</p>

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma

C. Léauté-Labrèze, P. Hoeger, J. Mazereeuw-Hautier, L. Guibaud, E. Baselga, G. Posiunas, R.J. Phillips, H. Caceres, J.C. Lopez Gutierrez, R. Ballona, S.F. Friedlander, J. Powell, D. Perek, B. Metz, S. Barbarot, A. Maruani, Z.Z. Szalai, A. Krol, O. Boccara, R. Foelster-Holst, M.I. Febrer Bosch, J. Su, H. Buckova, A. Torrelo, F. Cambazard, R. Grantzow, O. Wargon, D. Wyrzykowski, J. Roessler, J. Bernabeu-Wittel, A.M. Valencia, P. Przewratil, S. Glick, E. Pope, N. Birchall, L. Benjamin, A.J. Mancini, P. Vabres, P. Souteyrand, I.J. Frieden, C.I. Berul, C.R. Mehta, S. Prey, F. Boralevi, C.C. Morgan, S. Heritier, A. Delarue, and J.-J. Voisard

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Léauté-Labrèze at Unité de Dermatologie Pédiatrique, Hôpital Pellegrin-Enfants, Pl. Amélie Raba Léon, 33 076 Bordeaux CEDEX, France, or at christine.labreze@chu-bordeaux.fr.

A complete list of the investigators who recruited patients for the trial is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

N Engl J Med 2015;372:735-46.

DOI: 10.1056/NEJMoa1404710

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

Pour faciliter le repérage des mots clés, nous les avons passés au stabilo pour les besoins de ce livre. Vous les retrouverez dans le glossaire.

INFANTILE HEMANGIOMAS ARE THE MOST common soft-tissue tumors of childhood, occurring in 3 to 10% of infants.¹⁻⁴ Lesions are usually not developed at birth and are generally diagnosed during the first 4 to 6 weeks of life, with most growth during the first 5 months.⁵ The characteristic evolution of nearly all infantile hemangiomas is proliferation, stabilization, and slow, spontaneous involution. Although most lesions follow an uncomplicated clinical course, approximately 12% result in complications requiring referral to a specialist.^{6,7} Many infantile hemangiomas leave permanent sequelae, with potential psychological effects in the children and their parents.^{8,9}

Historically, systemic glucocorticoids were the mainstay of treatment for complicated infantile hemangiomas,¹⁰ with interferon alfa and vincristine used for lesions refractory to glucocorticoid therapy. The efficacy of these treatments is variable, and all have associated safety concerns.^{9,11-14}

In 2008, several of the current authors reported cases of hemangioma regression in infants treated with oral propranolol, a nonselective β -adrenergic receptor-blocking agent.¹⁵ Numerous retrospective studies and case reports¹⁶⁻¹⁹ and two small, placebo-controlled trials^{20,21} have subsequently supported the efficacy of this treatment (generally at a dose of 2 mg per kilogram of body weight per day). Propranolol is now widely considered to be first-line therapy for infantile hemangiomas, despite the paucity of randomized, controlled clinical trials and the previous lack of a pediatric formulation.²² Here we report on a large, randomized, placebo-controlled trial involving patients treated for up to 24 weeks with a pediatric oral propranolol solution.

METHODS

PARTICIPANTS

Eligible patients were 35 to 150 days of age, with a proliferating infantile hemangioma requiring systemic therapy (i.e., an evaluated lesion with a minimal diameter of 1.5 cm). Patients with life-threatening, function-threatening, or severely ulcerated hemangiomas were excluded for ethical reasons owing to the inclusion in the trial of a placebo control. Detailed eligibility criteria are presented in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org.

TRIAL OVERSIGHT

The trial was performed in accordance with Good Clinical Practice guidelines. The study protocol was approved by the local ethics committee at each participating center and is available with the statistical analysis plan at NEJM.org. Parents or guardians gave written informed consent according to national regulations.

The sponsor (Pierre Fabre Dermatologie) was involved in the study design in collaboration with three of the academic authors and was responsible for trial management, analysis and interpretation of data, and the decision to submit the manuscript for publication. A data confidentiality agreement existed between the sponsor and the investigators during the trial. The first, penultimate, and last authors vouch for the integrity and completeness of the data and analyses and for the fidelity of this report to the protocol.

TRIAL DESIGN

This randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2-3 trial had a two-stage adaptive design, with selection of the propranolol regimen (dose and duration) at the end of stage 1 (interim analysis) and further evaluation of the selected regimen in stage 2.^{23,24} Prespecified possible adaptations to be made after the interim analysis, as outlined in the protocol and statistical analysis plan, were selection of one or two regimens, sample-size reassessment, and non-binding stopping for futility. The aim was to show superiority of propranolol over placebo and to document long-term efficacy and safety; 56 centers in 16 countries worldwide participated (see the Supplementary Appendix).

In stage 1, patients received either placebo twice daily for 6 months or one of four propranolol regimens (1 or 3 mg of propranolol base per kilogram per day, divided into two daily doses, for 3 or 6 months). Patients were assigned to treatment through an interactive voice-response system, with the use of block randomization stratified according to age group (35 to 90 days vs. 91 to 150 days) and hemangioma location (facial vs. nonfacial) and applied in a 2:2:2:2:1 ratio (propranolol at 1 mg per kilogram per day for 3 months, propranolol at 1 mg per kilogram per day for 6 months, propranolol at 3 mg per kilogram per day for 3 months, propranolol at 3 mg per kilogram per day for 6 months, and placebo, respectively).

Different concentrations of propranolol were used (1.25, 2.50, or 3.75 mg per milliliter) in order to administer the same volume to each patient and thereby maintain blinding; patients assigned to 3-month propranolol regimens received placebo for the second 3 months. Propranolol was administered in the morning and late afternoon, immediately before, during, or immediately after feeding. For patients assigned to a regimen of 3 mg of propranolol per kilogram per day, the doses of propranolol were adjusted as follows: 1 mg per kilogram per day on day 0, 2 mg per kilogram per day on day 7, and 3 mg per kilogram per day on day 14. Propranolol doses (1 and 3 mg per kilogram per day, spanning the range used in off-label practice) and durations (3 and 6 months) were determined in discussions with the regulatory agencies.

In stage 2, patients were to receive either the propranolol regimen selected after the interim analysis or placebo (in a 2:1 ratio). After the 6-month treatment period (or the premature end of treatment), patients were followed for 72 weeks (to week 96) and could receive another treatment for infantile hemangioma, at the investigators' discretion.

EFFICACY AND SAFETY ASSESSMENTS

Participation involved the following 15 visits: at screening; baseline (day 0); days 7, 14, and 21; and weeks 5, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 72, and 96. Primary efficacy was assessed by centralized evaluation of standardized digital photographs (taken by investigators at each visit) by two independent, trained, validated readers who were unaware of the study-group assignments, with adjudication for discrepancies; interreader and intrareader reliability were assessed (see the Supplementary Appendix for details of assessment). Complete or nearly complete resolution of the target hemangioma (with nearly complete resolution defined as a minimal degree of telangiectasis, erythema, skin thickening, soft-tissue swelling, and distortion of anatomical landmarks), hemangioma evolution (improvement, stabilization, or worsening), and change in hemangioma size and color were assessed centrally. At each visit, investigators assessed hemangioma evolution since the previous visit, complete resolution and complete or nearly complete resolution versus baseline, presence and extent of sequelae (e.g., telangiectasis) if complete resolution

occurred, complications, and hemangioma appearance. Parents or guardians also assessed hemangioma evolution since the previous visit. Use of any other treatment for hemangioma was recorded through week 96.

Safety was assessed by analysis of adverse events (i.e., any adverse change in condition between the time of informed consent and the end of the trial or 5 days after the last trial treatment); laboratory investigations, including measurement of glucose levels from finger-prick blood samples; physical examination, including pulmonary auscultation, liver palpation, assessment of vital signs, and assessment of neurodevelopment (normal or abnormal); and electrocardiography (with findings assessed independently). All assessors were unaware of the study-group assignments. Patients were closely monitored for known important risks associated with propranolol therapy (hypoglycemia, hypotension, bradycardia, and bronchospasm) during the 4 hours after dose administration at initiation and at visits involving dosage increases; parents or guardians were informed of precautionary measures and warning signs (see the Supplementary Appendix).

OUTCOME MEASURES

The primary outcome was success (complete or nearly complete resolution of the target hemangioma) or failure of trial treatment at week 24 versus baseline according to centralized evaluation. Patients who were withdrawn from trial treatment or who used other hemangioma treatment before week 24 were considered to have had a failure of treatment. The key secondary outcome was success or failure of trial treatment according to on-site assessments by the investigator at week 48 versus baseline. Other prespecified secondary outcomes that were based on centralized, investigator, and parent or guardian assessments are presented in the Supplementary Appendix.

STATISTICAL ANALYSIS

The sample size was calculated on the basis of conservative estimated success rates of 10% (placebo),^{25,26} 20% (1 mg of propranolol per kilogram per day for 3 months), 30% (1 mg per kilogram per day for 6 months), 40% (3 mg per kilogram per day for 3 months), and 55% (3 mg per kilogram per day for 6 months) (see the Supplementary Appendix).²⁴ The planned sample size was 450 randomly assigned patients.

After the first 188 patients (stage 1) had completed 24 weeks of trial therapy (or had been withdrawn prematurely from trial therapy), an independent data and safety monitoring committee conducted the interim analysis. By this time, recruitment targets had been exceeded and the necessary sample size had been reached (460 patients). However, the sponsor decided, before unblinding, to maintain the interim analysis and the adaptive nature of the trial so that recruitment could continue if sample-size reassessment became necessary (this was important, since minimal data were available to estimate the success rates). Therefore, the prespecified week 24 analysis was maintained, and outcome data were collected for all regimens.

The superiority of the selected regimen versus placebo was tested with the use of the closed testing procedure and combination tests for all intersection hypotheses, with application of the Simes adjustment^{24,27} (see the Supplementary Appendix). This testing method guaranteed that the familywise type I error rate was below the nominal and stringent one-sided significance level of 0.005. The week 24 analysis was performed, as planned, on the intention-to-treat population: all patients in stage 1 (regardless of regimen) plus patients in stage 2 who were randomly assigned to placebo or the selected propranolol regimen and who had received at least one dose of trial therapy. Sensitivity analyses with a broader definition of treatment failure were performed on the per-protocol population. Prespecified analyses of the primary end point with adjustment for stratification factors (age group and hemangioma location) and the randomization ratio (changed to aid recruitment) used an extension of the combination test for logistic regression.²⁴ Combination tests were used for an adaptive design in analyses of secondary end points. Unless otherwise specified, P values in the efficacy analyses are one-sided, as is common in adaptive-design methods.^{23,24,28}

RESULTS

PATIENTS

Between February 2010 and November 2011, a total of 460 patients underwent randomization. Of those, 456 patients received treatment, 323 completed 24 weeks of trial treatment, 391 en-

tered follow-up, and 343 completed follow-up to week 96 (last visit, November 2013) (Fig. 1). Demographic and baseline disease characteristics were similar across the study groups (Table 1).

A total of 133 patients (29%) discontinued treatment prematurely, most frequently those receiving the 6-month placebo regimen (65%), with lower rates among those receiving the 3-month propranolol regimens (36% of patients receiving 1 mg per kilogram per day, and 35% of those receiving 3 mg per kilogram per day, mostly after the week-12 switch to placebo) and the lowest rates among those receiving the 6-month propranolol regimens (14% of patients receiving 1 mg per kilogram per day, and 13% of those receiving 3 mg per kilogram per day). Treatment inefficacy was the most frequent reason for discontinuation (Fig. S1 and Table S2 in the Supplementary Appendix).

EFFICACY

At the time of the interim analysis (January 2012), 2 of 25 patients (8%) receiving placebo had successful treatment at week 24, as compared with 4 of 41 patients (10%) receiving 1 mg of propranolol per kilogram per day for 3 months, 3 of 39 patients (8%) receiving 3 mg per kilogram per day for 3 months, 15 of 40 patients (38%) receiving 1 mg per kilogram per day for 6 months ($P=0.004$ for the comparison with placebo), and 27 of 43 patients (63%) receiving 3 mg per kilogram per day for 6 months ($P<0.001$ for the comparison with placebo) (Fig. 2A). The independent data and safety monitoring committee determined that the propranolol regimen with the highest benefit-to-risk ratio was 3 mg per kilogram per day for 6 months; the committee did not recommend adjusting the planned sample size. According to the prespecified plan, the week 24 efficacy analysis was conducted to test the superiority of the selected propranolol regimen over placebo.

Overall, 61 of 101 patients (60%) assigned to the selected propranolol regimen and 2 of 55 patients (4%) assigned to placebo had successful treatment at week 24 ($P<0.001$) (Fig. 2B). Results were consistent between trial stages, similar in the per-protocol population, and supported by sensitivity analysis (Tables S4 and S5 in the Supplementary Appendix).

The selected propranolol regimen remained

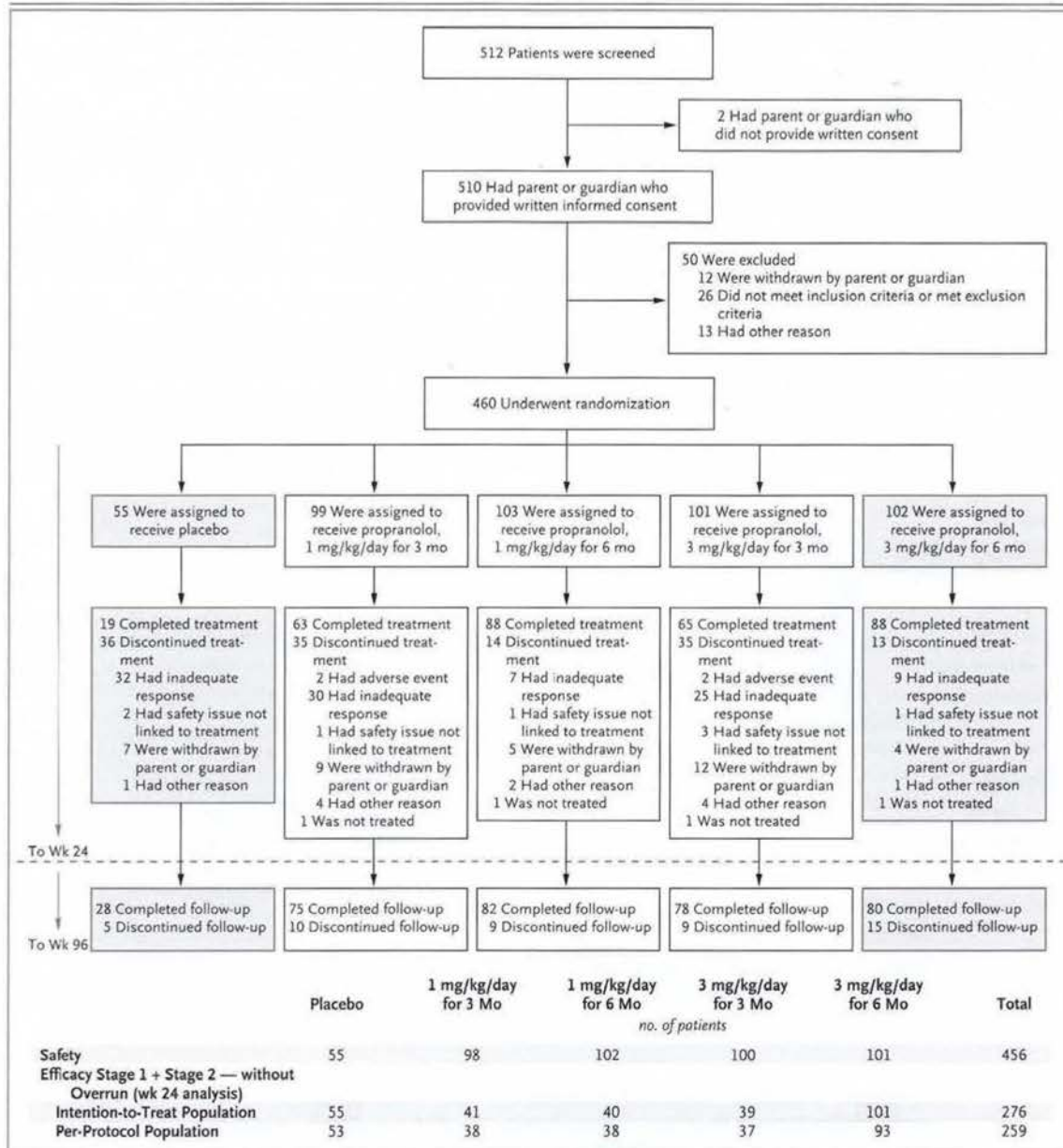


Figure 1. Screening, Randomization, Treatment, and Follow-up of the Patients.

The safety population included all randomly assigned patients who received at least one dose of trial treatment. The intention-to-treat population included all randomly assigned patients in stage 1 (the phase 2 part of the trial, comparing each of the four propranolol regimens with placebo) plus all patients in stage 2 (the phase 3 part of the trial, comparing the selected regimen of propranolol [3 mg per kilogram per day for 6 months] with placebo) who received at least one dose of trial treatment. The per-protocol population included all patients in the intention-to-treat population with no major protocol deviation, except for prohibited treatments to treat infantile hemangiomas. "Overrun" indicates the subgroup of patients in stage 2 who were assigned to a regimen other than the selected regimen of propranolol or placebo. Patients could have more than one reason for study exclusion and for discontinuation of trial treatment. Shaded boxes indicate the week 24 efficacy analysis that was conducted to test the superiority of the selected propranolol regimen over placebo.

Table 1. Baseline Characteristics of Study Patients and Hemangiomas.*

Characteristic	Placebo (N = 55)	Propranolol (N = 401)				Total (N = 456)
		1 mg/kg/day for 3 mo (N = 98)	1 mg/kg/day for 6 mo (N = 102)	3 mg/kg/day for 3 mo (N = 100)	3 mg/kg/day for 6 mo (N = 101)	
Patients						
Sex — no. (%)						
Male	17 (31)	30 (31)	32 (31)	21 (21)	31 (31)	131 (29)
Female	38 (69)	68 (69)	70 (69)	79 (79)	70 (69)	325 (71)
Age at inclusion						
Days	103.9±31.1	103.6±33.1	102.6±30.1	107.5±30.1	101.6±31.0	103.8±31.0
35–90 days — no. (%)	20 (36)	36 (37)	38 (37)	36 (36)	37 (37)	167 (37)
>90 days — no. (%)	35 (64)	62 (63)	64 (63)	64 (64)	64 (63)	289 (63)
Hemangiomas						
Location — no. of patients (%)						
Facial	40 (73)	71 (72)	72 (71)	64 (64)	71 (70)	318 (70)
Nonfacial	15 (27)	27 (28)	30 (29)	36 (36)	30 (30)	138 (30)
Morphologic classification — no. of patients (%)						
Segmental	2 (4)	4 (4)	7 (7)	7 (7)	5 (5)	25 (5)
Localized	48 (87)	89 (91)	90 (88)	88 (88)	91 (90)	406 (89)
Indeterminate	5 (9)	5 (5)	5 (5)	5 (5)	5 (5)	25 (5)
Superficial component — no. of patients (%)						
Flat	4 (7)	9 (9)	6 (6)	9 (9)	9 (9)	37 (8)
Elevated						
Slightly	19 (35)	22 (22)	22 (22)	29 (29)	22 (22)	114 (25)
Moderately	15 (27)	35 (36)	43 (42)	24 (24)	31 (31)	148 (32)
Markedly	17 (31)	32 (33)	31 (30)	38 (38)	39 (39)	157 (34)
Deep component — no. of patients (%)†	35 (64)	74 (76)	66 (65)	79 (79)‡	72 (71)	326 (71)

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences among the study groups unless otherwise indicated.

† Values are for a possible or a definite deep component.

‡ P=0.04 for the comparison with placebo.

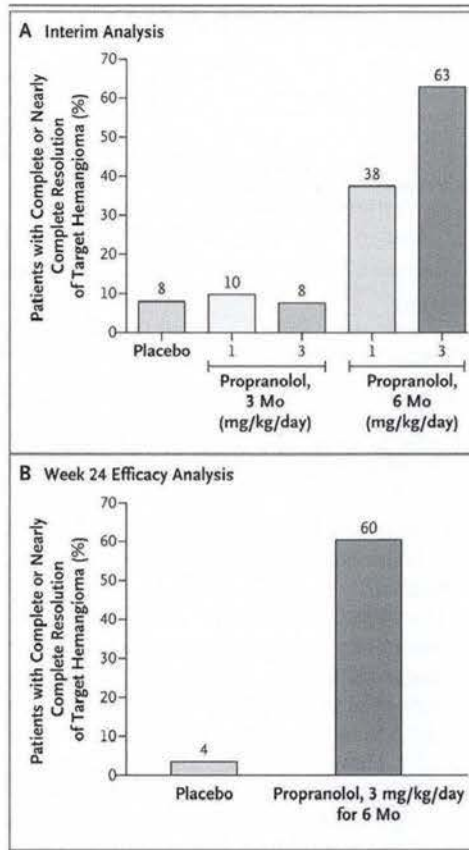
superior to placebo in analyses adjusting for age group, hemangioma location, and randomization ratio (Table S6 in the Supplementary Appendix). Improvement between baseline and week 5 (according to centralized assessment) occurred in 88% of patients assigned to the selected regimen and 5% of patients assigned to placebo ($P<0.001$); sustained improvement (maintained at each subsequent visit until week 24) occurred from week 5 in 73% and 5% of patients, respectively. A significantly greater mean reduction in hemangioma surface area

and color intensity was achieved with the selected propranolol regimen than with placebo (Table S8 in the Supplementary Appendix). Results of an exploratory analysis of the primary end point for all regimens are shown in Table 2 (and Table S7 in the Supplementary Appendix).

On-site investigators' assessments of complete resolution (Table S9 in the Supplementary Appendix) and complete or nearly complete resolution (Table S8 in the Supplementary Appendix) of the target hemangioma differed from centralized assessments; 40% of the cases

Figure 2. Interim Analysis and Week 24 Efficacy Analysis of Complete or Nearly Complete Resolution of the Target Hemangioma at Week 24 versus Baseline.

Nearly complete resolution was defined as a minimal degree of telangiectasis, erythema, skin thickening, soft-tissue swelling, and distortion of anatomical landmarks. In the interim analysis (Panel A), differences in complete or nearly complete resolution between patients receiving propranolol and those receiving placebo were significant only for the 6-month regimens (1 mg per kilogram per day for 3 months, $P=0.40$; 3 mg per kilogram per day for 3 months, $P=0.52$; 1 mg per kilogram per day for 6 months, $P=0.004$; and 3 mg per kilogram per day for 6 months, $P<0.001$). In accordance with the protocol and the statistical analysis plan, the interim analysis involved the first 188 patients assigned to any of the five treatment regimens (corresponding to the patients in stage 1) who received at least one dose of trial treatment and who either had completed the week 24 visit or had been withdrawn prematurely from the trial treatment (i.e., the intention-to-treat population in stage 1). For the primary efficacy end point of complete or nearly complete resolution of the target hemangioma at week 24 according to centralized assessment, the P values for the four propranolol regimens (vs. placebo) were calculated with the use of a one-sided z -test for proportions with pooled variance estimates. In the week 24 efficacy analysis (Panel B), the difference in complete or nearly complete resolution between patients receiving propranolol at a dose of 3 mg per kilogram per day for 6 months and those receiving placebo was significant ($P<0.001$). This analysis involved the intention-to-treat population for the selected regimens at an interim analysis (i.e., all patients in stage 1 [regardless of regimen] and patients in stage 2 who were assigned to either placebo or the selected regimen of propranolol and who received at least one dose of trial treatment). The objective was to test the superiority of the selected regimen ($H_0: \text{sel} \leq 0$ against the alternative $H_1: \text{sel} > 0$) with the use of the method described by Heritier et al.,²⁴ for an adaptive confirmatory design with a single selection at an interim analysis, guaranteeing that the familywise type I error rate was maintained at the nominal level of 0.005.



2 of 2 patients assigned to placebo, without any additional hemangioma treatment. Only 6 patients assigned to the selected propranolol regimen (10%) required reintroduction of systemic hemangioma treatment from week 24 to week 96 (7 patients [11%] required any additional hemangioma treatment).

judged centrally as having been treated successfully were assessed by local investigators as showing complete or nearly complete resolution (Table S10 in the Supplementary Appendix; see also examples of discrepancies and discussion). However, the rate of investigator-assessed sustained improvement from week 5 to week 24 (71%) (Table S8 in the Supplementary Appendix) was similar to the rate determined by centralized assessments.

Successful treatment at week 24 was sustained to week 96 in 35 of 54 patients assigned to the selected propranolol regimen (65%) and in

SAFETY

Corresponding to rates of premature discontinuation of trial treatment, mean exposure was lowest for placebo (83 days), higher for 3-month propranolol treatment (143 days for 1 mg per kilogram per day and 147 days for 3 mg per kilogram per day), and highest for 6-month propranolol treatment (157 days for 1 mg per kilogram per day and 161 days for 3 mg per kilogram per day). During treatment, 33 serious adverse events occurred in 26 patients, with no significant difference overall or according to individual events between the placebo group and the group receiv-

Table 2. Exploratory Analysis of the Primary Efficacy Outcome in the Intention-to-Treat Population with Overrun.*

Variable	Placebo (N = 55)	Propranolol (N = 401)			
		1 mg/kg/day for 3 mo (N = 98)	1 mg/kg/day for 6 mo (N = 102)	3 mg/kg/day for 3 mo (N = 100)	3 mg/kg/day for 6 mo (N = 101)
Complete or nearly complete resolution of target hemangioma at wk 24 — no. (%)†					
Yes	2 (4)	8 (8)	50 (49)	12 (12)	61 (60)
No	53 (96)	90 (92)	52 (51)	88 (88)	40 (40)
P value‡		0.14	<0.001	0.04	<0.001

* "Overrun" indicates patients in stage 2 of the trial who were assigned to a regimen other than the selected regimen of propranolol or placebo.

† Nearly complete resolution was defined as a minimal degree of telangiectasis, erythema, skin thickening, soft-tissue swelling, and distortion of anatomical landmarks.

‡ P values for the four propranolol regimens (vs. placebo) were calculated with the use of a one-sided z-test for proportions with pooled variance estimates.

ing the selected propranolol regimen (Table 3, and Tables S11 and S12 in the Supplementary Appendix).

The overall incidence of adverse events was higher among patients receiving the propranolol regimens (90% with 1 mg per kilogram per day for 6 months to 96% with 3 mg per kilogram per day for 6 months) than among patients receiving placebo (76%) (Table 3). The most common events were either expected in the infant population (e.g., nasopharyngitis, pyrexia, and **teething**) (Table S13 in the Supplementary Appendix) or known side effects of propranolol (e.g., diarrhea, sleep disorders, events potentially related to bronchial hyperactivity, and cold hands and feet) (Table 3). Most events were classified as **mild** or moderate in severity, with **onset** within 3 months after treatment initiation. When events occurring only during propranolol treatment were considered (i.e., excluding events that occurred during the placebo phase of the 3-month propranolol regimens), infants receiving the 3-mg dose (vs. the 1-mg dose) appeared to have a higher incidence of diarrhea (22% vs. 14%) and of events potentially related to bronchial hyperactivity (9% vs. 6%). Bronchospasm occurred in four patients (two receiving propranolol and two receiving placebo, including one who had previously received the regimen of 3 mg of propranolol per kilogram per day for 3 months), leading to temporary discontinuation of treatment in two patients (one receiving placebo).

In all propranolol groups during the 4 hours after the initial dose and after subsequent dose

adjustments, the mean heart rate and mean systolic blood pressure decreased (by approximately 7 beats per minute and approximately 3 mm Hg across groups) and the PR interval increased, without appreciable differences between doses (Fig. S2, S4, and S5 in the Supplementary Appendix). Heart-rate decreases occurred within 1 hour after dose administration, with minimal changes **thereafter**. Overall differences observed in these variables as compared with placebo decreased between week 5 and week 8 and had disappeared by week 24. Bradycardia was reported in two patients assigned to propranolol during the dose-adjustment phase (one patient had a serious adverse event in the context of enterocolitis, and the other had no visible symptoms). One serious adverse event, second-degree atrioventricular block (with preexisting cardiac conditions later documented; see Tables S11 and S12 in the Supplementary Appendix), occurred after dose administration on day 0 (treatment was discontinued).

Hypotension (without apparent associated manifestations) occurred in seven patients (six of whom were receiving propranolol, four during the dose-adjustment phase). Mild hypoglycemia without visible manifestations occurred in two patients (both receiving propranolol during the dose-adjustment phase). No events of hypotension or hypoglycemia led to treatment discontinuation. During follow-up (Tables S14 and S15 in the Supplementary Appendix), no appreciable differences were noted between the propranolol groups and the placebo group in growth, neurodevelopment, or cardiovascular variables.

Table 3. Adverse and Serious Adverse Events with Propranolol or Placebo to Week 24 (Safety Population).^{*}

Variable	Placebo (N=55)	Propranolol (N=401)			
		1 mg/kg/day for 3 mo (N=98)	1 mg/kg/day for 6 mo (N=102)	3 mg/kg/day for 3 mo (N=100)	3 mg/kg/day for 6 mo (N=101)
		number of patients (percent)			
Adverse-event summary†					
≥1 Serious adverse event	3 (5)	5 (5)	3 (3)	9 (9)	6 (6)
≥1 Adverse event that occurred during treatment	42 (76)	89 (91)	92 (90)	92 (92)	97 (96)
≥1 Adverse event that occurred during treatment, leading to definitive treatment discontinuation	6 (11)	4 (4)	2 (2)	6 (6)	3 (3)
Adverse events					
Known important risks associated with propranolol therapy					
Hypotension	1 (2)	2 (2)	1 (1)	3 (3)	0
Bronchospasm	1 (2)	0	0	2 (2)‡	1 (1)
Bradycardia	0	0	1 (1)	1 (1)	0
Hypoglycemia	0	0	1 (1)	0	1 (1)
Other risks associated with propranolol therapy§					
Diarrhea	4 (7)	16 (16)	14 (14)	17 (17)	28 (28)
Sleep disorder¶	7 (13)	28 (29)	14 (14)	19 (19)	22 (22)
Bronchitis	1 (2)	5 (5)	8 (8)	11 (11)	17 (17)
Vomiting	3 (5)	16 (16)	13 (13)	10 (10)	13 (13)
Bronchiolitis	3 (5)	6 (6)	7 (7)	6 (6)	10 (10)
Cold hands and feet	1 (2)	8 (8)	10 (10)	1 (1)	10 (10)
Agitation	6 (11)	12 (12)	18 (18)	8 (8)	7 (7)
Constipation	1 (2)	9 (9)	6 (6)	9 (9)	4 (4)
Decreased appetite	1 (2)	5 (5)	3 (3)	5 (5)	1 (1)
Somnolence	1 (2)	6 (6)	4 (4)	1 (1)	1 (1)

* The safety population included all randomly assigned patients who received at least one dose of trial therapy during stage 1 or 2. Adverse events were any events that occurred or worsened during trial treatment or up to 5 days after the last day of trial treatment; they were tabulated for each study group according to the preferred terms from the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

† With regard to the 3-month propranolol regimens, the week 24 analysis did not separate events observed during the first 3 months (active-treatment phase) from those observed during the second 3 months (placebo phase).

‡ One event of bronchospasm occurred during the placebo phase, after the active-treatment phase had ended.

§ Shown are events observed in at least 5% of patients in any propranolol group, listed by decreasing order of incidence among patients who received 3 mg of propranolol per kilogram per day for 6 months.

¶ The term "sleep disorder" includes the following MedDRA preferred terms: sleep disorder, middle insomnia, hypersomnia, insomnia, poor quality sleep, initial insomnia, terminal insomnia, and nightmare.

|| The term "agitation" includes the following MedDRA preferred terms: restlessness, agitation, anxiety, psychomotor hyperactivity, nervousness, stress, and irritability.

DISCUSSION

This large-scale, randomized, placebo-controlled trial showed that propranolol is effective in treating infantile hemangioma, with a favorable risk–

benefit profile. Our adaptive design, involving an initial comparison of four propranolol regimens with placebo, allowed selection of a more effective dose (3 mg rather than 1 mg per kilogram per day) and treatment duration (6 months rather

than 3 months). Treatment with propranolol at a dose of 3 mg per kilogram per day for 6 months resulted in a significantly higher success rate (primary outcome) as compared with placebo (60% vs. 4%). Results were supported by a per-protocol analysis and a sensitivity analysis involving a broader definition of treatment failure.

The observed divergence between centralized and investigator evaluations of complete or nearly complete resolution of the target hemangioma after treatment with propranolol may be explained by limited investigator training and the lack of validation or monitoring (for logistic reasons) as compared with the training and validation of central readers. A review of the discrepant cases (see examples in the Supplementary Appendix) suggests that investigators applied a more stringent threshold for nearly complete resolution, especially regarding the presence of residual telangiectasis. Investigators' assessments of sustained improvement from week 5 to week 24 were highly concordant with the centralized assessments (both >70%).

Adverse events were more frequent among the patients who received propranolol than among those who received placebo; for some events, the greater frequency may be partly explained by the longer duration of treatment with propranolol than with placebo, largely owing to more frequent discontinuations for lack of efficacy in the placebo group. Important risks anticipated with the use of propranolol,⁶ including bronchospasm, bradycardia, hypotension, and hypoglycemia, were infrequent but occurred more often in the propranolol groups than in the placebo group. With regard to these four risks, only one patient who received propranolol had a serious adverse event (bradycardia in the context of enterocolitis). Heart-rate decreases typically occurred within 1 hour after dose administration.

The risk of hypoglycemia may be minimized with proper education of parents or guardians about the importance of administering propranolol as prescribed (i.e., during or right after feeding).

The current trial confirms and builds on the results of previous case series^{16,18,19} and smaller placebo-controlled trials.^{20,21} For example, one placebo-controlled trial involving 39 patients showed that the administration of propranolol (2 mg per kilogram per day) was associated with a 60.0% decrease in hemangioma volume at week 24, as compared with a 14.1% decrease with placebo.²⁰ In our study, only 10% of successfully treated hemangiomas required systemic retreatment within 72 weeks after the end of trial treatment. This finding is consistent with that of a prior report, in which 12% of the patients who had a response had relapses requiring retreatment.²⁹

Limitations of this trial include the lack of a validated assessment for the evolution of infantile hemangiomas. However, assessment of our outcome involved standardized photographic procedures and independent, centralized, blinded, and validated reading. We did not include a group treated with 2 mg of propranolol per kilogram per day, a dose frequently used in practice, but the doses we studied (1 mg and 3 mg per kilogram per day) span the range used empirically in practice. Although patients with high-risk hemangiomas were excluded owing to the placebo control, other case series support the efficacy of oral propranolol in high-risk cases.³⁰⁻³⁷

In conclusion, this trial shows that oral propranolol at a dose of 3 mg per kilogram per day for 6 months is effective in the treatment of infantile hemangioma.

Supported by Pierre Fabre Dermatologie.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

APPENDIX

The authors' full names and academic degrees are as follows: Christine Léauté-Labrèze, M.D., Peter Hoeger, M.D., Juliette Mazereeuw-Hautier, M.D., Laurent Guibaud, M.D., Eulalia Baselga, M.D., Gintas Posiunas, M.D., Ph.D., Roderic J. Phillips, M.D., Hector Caceres, M.D., Juan Carlos Lopez Gutierrez, M.D., Rosalia Ballona, M.D., Sheila Fallon Friedlander, M.D., Julie Powell, M.D., Danuta Perek, M.D., Brandie Metz, M.D., Sébastien Barbarot, M.D., Annabel Maruani, M.D., Ph.D., Zsuzsanna Zsófia Szalai, M.D., Ph.D., Alfons Krol, M.D., Olivia Boccaro, M.D., Regina Foelster-Holst, M.D., Maria Isabel Febrer Bosch, M.D., John Su, M.D., Hana Buckova, M.D., Ph.D., Antonio Torrello, M.D., Frédéric Cambazard, M.D., Rainer Grantzow, M.D., Orli Wargon, M.D., Dariusz Wyrzykowski, M.D., Jochen Roessler, M.D., José Bernabeu-Wittel, M.D., Adriana M. Valencia, M.D., Przemysław Przewratil, M.D., Sharon Glick, M.D., Elena Pope, M.D., Nicholas Birchall, M.D., Latanya Benjamin, M.D., Anthony J. Mancini, M.D., Pierre Vabres, M.D., Pierre Souteyrand, M.D., Ilona J. Frieden, M.D., Charles I. Berul, M.D., Cyrus R. Mehta, Ph.D., Sorilla Prey, M.D., Franck Boralevi, M.D., Caroline C. Morgan, D.Phil., Stéphane Heritier, Ph.D., Alain Delarue, M.D., and Jean-Jacques Voisard, M.D.

The authors' affiliations are as follows: Hôpital Pellegrin-Enfants, Centre Hospitalier Universitaire (CHU), Bordeaux (C.L.-L., S.P., F.B.), Hôpital des Enfants, Toulouse (J.M.-H.), Hôpital Femme-Mère-Enfant, CHU Lyon Est, Lyon (L.G.), CHU Nantes and INSERM

Centre d'Investigation Clinique (CIC) 004, Nantes (S.B.), Université François Rabelais Tours, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) Tours, INSERM CIC 1415, Tours (A.M.), Hôpital Necker-Enfants Malades (O.B.) and Cardinal Systems (C.C.M.), Paris, CHU Saint Etienne, Hôpital Nord, Saint Etienne (F.C.), Hôpital du Bocage, CHU Dijon, Dijon (P.V.), Hôtel-Dieu, CHRU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand (P.S.), and Pierre Fabre Dermatologie, Lavaur (A.D., J.-J.V.) — all in France; Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg (P.H.), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel (R.F.-H.), Kinderchirurgische Klinik Ludwig-Maximilians-Universität, Munich (R.G.), and Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Freiburg (J.R.) — all in Germany; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (E.B.), Hospital La Paz (J.C.L.G.) and Hospital del Niño Jesús (A.T.), Madrid, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia (M.I.F.B.), and Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville (J.B.-W.) — all in Spain; Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez, Mexico City (A.M.V.); Children's Hospital, Vilnius University Hospital, Vilnius, Lithuania (G.P.); Royal Children's Hospital (R.J.P.), Box Hill Hospital (J.S.), and the School of Public Health and Preventive Medicine (S.H.), Monash University, Melbourne, VIC, and Sydney Children's Hospital, Sydney (O.W.) — both in Australia; Pediatric Clinic of the Faculty, Hospital Brno, Brno, Czech Republic (H.B.); Clínica Internacional (R.B.) and Instituto Nacional de Salud del Niño (H.C.), Lima, Peru; Rady Children's Hospital, San Diego, CA (S.F.F.); CHU Sainte Justine, Montreal (J.P.); Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka, Warsaw (D.P.), Copernicus Hospital, Gdansk Medical University, Gdansk (D.W.), and Szpital Kliniczny, M. Komopnickiej Uniwersytetu, Lodz (P.P.) — all in Poland; University of California-Irvine, Irvine (B.M.); Heim Pál Gyermekkorház, Borgyógyászati Osztály, Budapest, Hungary (Z.Z.S.); Oregon Health Sciences University, Portland (A.K.); SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY (S.G.); Hospital for Sick Children, Toronto (E.P.); Auckland Dermatology, Auckland, New Zealand (N.B.); Lucile Packard Children's Hospital, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA (L.B.); Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital, Chicago (A.J.M.); University of California-San Francisco, San Francisco (I.J.F.); Children's National Medical Center, Washington, DC (C.I.B.); and Cytel, Cambridge, MA (C.R.M.).

REFERENCES

1. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy: American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:631-7.
2. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008;25:168-73.
3. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, van der Horst CM. Prevalence and characteristics of haemangiomas in young children. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2455-8. (In Dutch.)
4. Munden A, Butschek R, Tom WL, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014;170:907-13.
5. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008;122:360-7.
6. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131:128-40.
7. Hemangioma Investigator Group. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007;150:291-4.
8. Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PH. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1643-8.
9. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions — proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol* 2005;22:383-406.
10. Zarem HA, Edgerton MT. Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy. *Plast Reconstr Surg* 1967;39:76-83.
11. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990;85:491-8.
12. Barrio VR, Drolet BA. Treatment of hemangiomas of infancy. *Dermatol Ther* 2005;18:151-9.
13. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-63. [Errata, *N Engl J Med* 1994;330:300, 1995;333:595-6.]
14. Enjolras O, Brevière GM, Roger G, et al. Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr* 2004;11:99-107. (In French.)
15. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
16. Sans V, de la Roque ED, Berge J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009;124:e423-31.
17. Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:601-13.
18. Price CJ, Lattouf C, Baum B, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 2011;147:1371-6.
19. Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, Hattami A, Ondrejchak S, Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol* 2011;28:649-54.
20. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128:e259-66.
21. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Nacka F, et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants <4 months of age. *Br J Dermatol* 2013;169:181-3.
22. Mabeta P, Pepper MS. Hemangiomas — current therapeutic strategies. *Int J Dev Biol* 2011;55:431-7.
23. Posch M, Koenig F, Branson M, Brannath W, Dunger-Baldauf C, Bauer P. Testing and estimation in flexible group sequential designs with adaptive treatment selection. *Stat Med* 2005;24:3697-714.
24. Heritier S, Lø SN, Morgan CC. An adaptive confirmatory trial with interim treatment selection: practical experiences and unbalanced randomization. *Stat Med* 2011;30:1541-54.
25. Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM. The natural history of the strawberry nevus. *Arch Dermatol* 1960;82:667-80.
26. Lister WA. The natural history of strawberry naevi. *Lancet* 1938;1:1429-34.
27. Simes RJ. An improved Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* 1986;73:751-4.
28. Jennison C, Turnbull BW. Adaptive seamless designs: selection and prospective testing of hypotheses. *J Biopharm Stat* 2007;17:1135-61.
29. Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, et al. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol* 2013;169:1252-6.
30. Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, van de Kerkhof PC, Wijnen MH, van der Vleuten CJ. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:833-8.
31. Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:827-32.
32. Haider KM, Plager DA, Neely DE, Eikenberry J, Haggstrom A. Outpatient

treatment of periocular infantile hemangiomas with oral propranolol. *J AAPOS* 2010;14:251-6.

33. Snir M, Reich U, Siegel R, et al. Refractive and structural changes in infantile periocular capillary haemangioma treated with propranolol. *Eye (Lond)* 2011;25:1627-34.

34. Fuchsmann C, Quintal MC, Giguere C, et al. Propranolol as first-line treatment

of head and neck hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:471-8.

35. Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, et al. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Pediatr* 2010;157:340-2.

36. Metry D, Frieden IJ, Hess C, et al. Propranolol use in PHACE syndrome with

cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol* 2013;30:71-89.

37. Phillips RJ, Penington AJ, Bekhor PS, Crock CM. Use of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an outpatient setting. *J Paediatr Child Health* 2012;48:902-6.

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

1.3. Glossaire

soft-tissue	<i>des tissus mous</i>
occur	<i>survenir</i>
the growth	<i>la croissance</i>
although	<i>bien que</i>
require	<i>exiger</i>
the referral	<i>l'orientation/le renvoi</i>
the mainstay	<i>le pilier</i>
a concern	<i>un problème/un souci</i>
first-line therapy	<i>traitement de première intention</i>
paucity	<i>le manque/la pénurie</i>
life-threatening	<i>potentiellement mortel</i>
owing to	<i>en raison de</i>
vouch for	<i>se porter garant de</i>
outline	<i>présenter</i>
twice	<i>deux fois</i>
a regimen	<i>un traitement</i>
a voice-response system	<i>un serveur vocal</i>
thereby	<i>ainsi</i>
the feeding	<i>l'alimentation/le nourrissage</i>
span	<i>couvrir</i>
a range	<i>l'éventail/l'intervalle/la fourchette</i>
off-label	<i>hors indication/hors AMM</i>
at discretion	<i>à la seule appréciation</i>
assignment	<i>l'affectation/la répartition</i>
a discrepancy	<i>une divergence/une contradiction</i>
reliability	<i>la fiabilité</i>
nearly	<i>presque/quasiment</i>
thickening	<i>l'épaississement</i>
swelling	<i>le gonflement</i>
worsening	<i>l'aggravation</i>
baseline	<i>de base/de référence</i>
previous	<i>précédent</i>
finger-prick	<i>par pique au doigt</i>
a finding	<i>un résultat</i>
warning	<i>avant-coureur</i>
a failure	<i>un échec</i>
withdraw	<i>retirer</i>
onsite	<i>sur site</i>
reach	<i>atteindre</i>
however	<i>cependant</i>
available	<i>disponible</i>
therefore	<i>par conséquent</i>
below	<i>en dessous</i>

stringent	<i>contraignant</i>
broad	<i>large</i>
unless	<i>à moins de/que</i>
otherwise	<i>autrement/contraire</i>
undergo	<i>subir</i>
mostly	<i>essentiellement</i>
a switch	<i>un changement/un échange</i>
overall	<i>globalement/en général</i>
shaded	<i>grisé</i>
sustained	<i>durable</i>
the exposure	<i>l'exposition</i>
mean	<i>moyen</i>
teething	<i>faire ses dents</i>
mild	<i>léger</i>
the onset	<i>le début</i>
thereafter	<i>par la suite</i>
large-scale	<i>à large échelle</i>
involve	<i>impliquer</i>
a threshold	<i>un seuil</i>
among	<i>parmi</i>
prior	<i>antérieur</i>
a relapse	<i>une rechute</i>
an anatomical landmark	<i>un point de repère anatomique</i>

1.4. Questions de LCA

► Question 1

Objectif : Être capable de définir le type d'étude

De quel type d'étude s'agit-il ? Sélectionnez les réponses exactes.

- A. essai contrôlé randomisé
- B. étude de phase 2
- C. étude de phase 3
- D. essai ouvert
- E. étude adaptative en deux étapes

Réponse : A, B, C, E

This is a phase 2-3, randomized, placebo-controlled, double-blind, two-stage adaptive study.

MOTS CLÉS : randomized, placebo-controlled, double-blind

Il s'agit d'une étude de phase 2-3, randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, et adaptative en deux étapes.

L'étude n'est pas un essai « ouvert » mais bien en double aveugle (on parle aussi de double insu).

► Question 2

Objectif : Être les capables de décrire brièvement l'objectif de l'étude

Concernant les objectifs de l'étude, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

Les objectifs de l'étude sont de...

- A. déterminer l'efficacité du propranolol sur 24 semaines pour réduire l'hémangiome infantile
- B. déterminer la sûreté de l'utilisation du propranolol dans l'hémangiome infantile
- C. comparer le propranolol au traitement standard de l'hémangiome infantile
- D. de déterminer la durée optimale d'utilisation du propranolol pour réduire l'hémangiome infantile
- E. de déterminer la dose optimale de propranolol pour le traitement de l'hémangiome infantile

Réponses : A, B, D, E

To investigate the use of oral pediatric propranolol for 24 weeks to reduce infantile hemangioma.

MOTS CLÉS : investigate, use, treatment

Examiner le recours au propranolol pédiatrique oral sur une durée de 24 semaines pour réduire l'hémangiome infantile (A vraie).

L'objectif de la 1^{re} phase de l'étude (phase 2) est de déterminer la posologie optimale (E vraie), et la durée (3 ou 6 mois) (D vraie).

L'objectif de la 2^e phase de l'étude (phase 3) est d'en étudier l'efficacité (critère de jugement principal) mais aussi la sûreté de son utilisation (B vraie).

Il est comparé à un placebo et non au traitement standard (C fausse).

► Question 3

Objectif : Savoir définir les critères d'inclusion sélectionnés

Au sujet de la population concernée par l'essai, quelles sont les propositions exactes ?

Il s'agit de bébés...

- A.** atteints d'un hémangiome infantile prolifératif très sévère
- B.** sans autres comorbidités
- C.** atteints d'hémangiome infantile nécessitant un traitement systémique
- D.** âgés de 1 à 5 mois atteints d'hémangiome infantile n'ayant pas eu de traitement au préalable
- E.** atteints d'hémangiome infantile sous traitement standard

Réponses : B, C

Otherwise healthy infants with a proliferating, infantile hemangioma requiring systemic therapy (severe cases were excluded).

MOTS CLÉS : *infants, systemic therapy, cases*

Des bébés – en bonne santé par ailleurs (B vraie) – souffrant d'un hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique (C vraie) (les cas graves ont été exclus) (A fausse).

Il n'y a pas de précisions sur les traitements préalables (D fausse).

Il n'y a pas de traitement standard dans cette maladie (E fausse).

► Question 4

Objectif : S'assurer que les auteurs ont respecté les bonnes pratiques cliniques

À propos des règles éthiques respectées par les auteurs, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

- A.** l'essai a été conduit conformément aux règles de bonnes pratiques cliniques
- B.** les parents (ou le tuteur) ont donné leur consentement éclairé
- C.** il n'y a pas d'accord de comité d'éthique
- D.** les auteurs ont assuré l'intégrité des résultats
- E.** les cas sévères d'hémangiome prolifératif ont été exclus de l'étude

Réponses : A, B, D, E

The trial was conducted in accordance with Good Clinical Practice.

Informed consent was obtained from parents or guardian.

The local ethics committee approved the study protocol.

MOTS CLÉS : *trial, good clinical practice, consent, ethic, committee*

L'essai a été conduit conformément aux règles de bonnes pratiques cliniques (A vraie) et les parents (ou tuteur) ont donné leur consentement éclairé (B vraie). Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité éthique local (C fausse).

Les auteurs ont assuré l'intégrité des résultats : oui, il s'agit là d'éthique et d'honnêteté scientifique (D vraie).

Par ailleurs, les cas d'hémangiome sévère, ou les patients avec risques fonctionnels ou vitaux importants, ont été exclus de l'étude ; en effet, une partie de ces patients aurait été incluse dans le groupe contrôle recevant uniquement le placebo, ce qui n'est pas éthique pour des patients risquant une aggravation de leur maladie déjà sévère (E vraie).

Dans le texte : « *Patients with life-threatening, function-threatening, or severely ulcerated hemangiomas were excluded for ethical reasons owing to the inclusion in the trial of a placebo control* »

► Question 5

Objectif : Être capable d'identifier le critère d'évaluation principal

À propos du critère d'évaluation principal, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

Le critère d'évaluation principal peut être déterminé par :

- A. la guérison à 24 semaines
- B. la guérison à 24 semaines sans rechute
- C. l'échec à 24 semaines
- D. la guérison à 24 semaines sans recours à un autre traitement systémique
- E. le succès ou l'échec du traitement à 48 semaines

Réponses : A, C, D

Either complete resolution of the target hemangioma or failure of trial treatment at 24 weeks.

MOTS CLÉS : *successful treatment, resolution, failure*

Soit la guérison complète de l'hémangiome ciblé soit l'échec du traitement à l'étude au bout de 24 semaines (A et C vraies).

La rechute après l'analyse des 24 semaines n'est pas intégrée dans le critère de jugement principal (B fausse).

Le recours à un autre traitement systémique est considéré comme un échec (D vraie).

Attention, il y a bien une analyse à 48 semaines, mais c'est un critère de jugement secondaire (E fausse).

► Question 6

Objectif : Être capable de visualiser le design de l'étude

Concernant le déroulement de cette étude, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

- A. lors de l'étape 1, les patients ont été randomisés afin de recevoir soit le placebo, soit le propranolol à une dose de 1 mg/kg ou de 3 mg/kg, pendant 3 ou 6 mois
- B. l'analyse intermédiaire a permis de fixer une seule dose, la plus optimale, pour l'étape 2
- C. tous les patients de l'étape 1 ont été randomisés pour recevoir la dose optimale définie ou le placebo
- D. l'analyse intermédiaire a été réalisée sur les 456 patients randomisés lors de la première étape
- E. lors de la première étape, 60 % des enfants du groupe « propranolol » étaient guéris contre 4 % des enfants ayant eu le placebo

Réponses : A, B, C

In stage 1, patients were randomized to receive either placebo, 1 mg/kg or 3 mg/kg propranolol, for either 3 or 6 months. At the interim analysis, a dose was chosen for stage 2 and all patients were randomized to either placebo or the new dose.

MOTS CLÉS : *interim analysis, stage*

Lors de l'étape 1, les patients ont été randomisés afin de recevoir soit le placebo, soit le propranolol à une dose de 1 mg/kg ou de 3 mg/kg, pendant 3 ou 6 mois (A vraie). Lors de l'analyse intermédiaire, une nouvelle dose a été fixée pour l'étape 2 (B vraie), et tous les patients ont été randomisés afin de recevoir soit le placebo soit la nouvelle dose (C vraie).

L'analyse intermédiaire a été réalisée sur les premiers 188 patients ayant conclu les 24 semaines de traitement ; tous les patients n'ont pas été inclus en même temps et n'ont donc pas conclu leur traitement en même temps (D fausse).

60 % des enfants du groupe « propranolol » étaient guéris contre 4 % des enfants ayant eu le placebo : ce résultat est celui de la conclusion de l'essai, à l'issue des 2 étapes. Le résultat intermédiaire à l'issue de l'étape 1 est : efficacité chez 63 % des enfants du groupe sélectionné vs 8 % pour le groupe placebo (E fausse).

► **Question 7**

Objectif : Être capable de vérifier si la taille de l'échantillon est adaptée. Savoir identifier les différences entre le nombre de patients inclus, le nombre de patients randomisés et le nombre de patients ayant terminé l'étude.

Au sujet du nombre de patients dans l'étude, quelles sont les propositions exactes ?

- A. 460 enfants ont été randomisés
- B. 456 enfants ont été randomisés
- C. l'échantillon est adapté à la taille de l'effet que l'on veut démontrer
- D. le nombre de patients randomisés est inférieur au NSN et donc inadapté
- E. l'analyse intermédiaire est faite sur un nombre de patients inadapté et ne permet donc pas de conclure

Réponses : A, C

460 patients were randomized. The sample is adapted to the study's objective.

MOTS CLÉS : *sample, study's objective*

460 patients ont été randomisés. L'échantillon est adapté à l'objectif de l'étude (A vraie et B fausse).

La taille de l'effet recherché pour chaque dosage (= résultat permettant de démontrer une efficacité significative du traitement contre placebo) a été prise en compte dans le design de l'étude, et a permis de calculer le NSN = Nombre de sujets nécessaires à inclure dans chaque groupe (C vraie).

Le NSN prévu était de 450 patients < 460 randomisés (D fausse).

L'analyse intermédiaire a été prévue dans le design de l'étude avec des tests statistiques ; de plus, les conclusions de l'étude ne sont tirées que de l'analyse finale (E fausse).

► **Question 8**

Objectif : Être capable d'identifier la posologie

À propos de la posologie utilisée durant la seconde phase de l'étude, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

La posologie...

- A. était de 3 mg/kg/jour pendant 24 semaines
- B. était de 1.25 mg/ml/jour pendant 24 semaines
- C. a été progressivement augmentée jusqu'à atteindre la dose considérée comme efficace
- D. était de 3 mg/kg/jour pendant 3 mois
- E. était de 3 mg/kg/jour pendant 6 mois

Réponses : A, C, E

The dosage was 3 mg/kg/day for 6 months.

MOTS CLÉS : *dosage, effective*

La posologie était de 3 mg/kg/jour pendant 6 mois, soit 24 semaines (A et E vraies, D fausse).

1.25 mg/ml n'est pas une posologie, mais une des concentrations utilisées pour atteindre la posologie de 3 mg/kg/jour tout en injectant le même volume de produit (pour garantir le double aveugle, notamment l'insu des soignants injectant le volume) : B fausse.

La posologie a été progressivement augmentée sur les 14 premiers jours : 1 mg/kg/jour pendant une semaine, puis 2 mg/kg/jour à J7 puis 3 mg/kg/jour à partir de J14 (C vraie).

► Question 9

Objectif : Identifier le résultat principal

Concernant le résultat principal de l'étude, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. 60 % des patients qui ont reçu le traitement de propranolol étaient guéris au bout de 6 mois
- B. les résultats diffèrent en fonction de l'analyse (en intention de traiter/per protocole), probablement à cause de l'arrêt prématuré du traitement
- C. 4 % des patients qui ont reçu le placebo étaient guéris à la semaine 24
- D. les effets secondaires étaient significativement plus élevés dans le groupe recevant le propranolol que dans celui recevant le placebo
- E. 10 % des patients guéris sous propranolol ont eu recours à un autre traitement systémique lors du suivi

Réponses : A, C, D, E

60% of patients assigned to the selected propranolol regimen and 4% of patients assigned to placebo had successful treatment at week 24 ($p < 0.001$).

MOTS CLÉS : assign, regimen, final efficacy analysis, improvement

60% des patients qui ont reçu le traitement de propranolol (A vraie) et 4 % des patients qui ont reçu le placebo étaient guéris à la semaine 24 (C vraie) ($p < 0.001$).

Les résultats étaient similaires par analyse en per-protocole et celle en intention-de-traiter : "Results were consistent between trial stages, similar in the per protocol population" (B fausse).

► Question 10

Objectif : Savoir critiquer le protocole de l'étude

Parmi les propositions suivantes, la(les)quelle(s) a (ont) pu participer au choix de ce type de protocole adaptatif en deux étapes ?

- A. augmenter la probabilité d'atteindre l'objectif de l'essai avec une meilleure connaissance de l'effet d'un traitement
- B. sélectionner la posologie et la durée de traitement les plus adaptées
- C. gagner du temps
- D. proposer un protocole plus simple
- E. permettre plus de recul sur les effets secondaires à long terme

Réponses : A, B, C

This design allowed the authors to select the most appropriate dose and treatment period for this patient population.

MOTS CLÉS : dose, treatment period, patient population

Ce design a permis aux auteurs de sélectionner la posologie et le temps de traitement les plus adaptés à cette population de malades (B vraie).

Choisir lors d'une première étape la dose la plus efficace permet bien sûr d'assurer de meilleurs résultats lors de la deuxième étape (A vraie).

L'essai adaptatif permet un gain de temps puisqu'il évite l'accumulation de deux essais séparés, avec 24 semaines pour tous les patients randomisés pour l'essai de phase 2 puis un deuxième essai de 24 semaines, avec une nouvelle étape de recrutement/inclusion/randomisation de patients (C vraie).

Un des inconvénients de ce type de protocole est au contraire sa complexité, les analyses intermédiaires doivent être prévues, avec de nombreux calculs statistiques pour assurer la fiabilité des deux étapes (D fausse).

L'autre inconvénient majeur est qu'en enchaînant les deux phases, on ne permet pas de recul sur la phase 2 (première étape) et donc l'apparition et l'observation d'effets secondaires tardifs avant d'entamer la phase 3 (deuxième étape). Ce genre d'étude est donc à réserver plutôt à des molécules déjà bien connues, comme c'est ici le cas : effets secondaires du propranolol largement connus (E fausse).

► Question 11

Objectif : Savoir extrapoler les données de l'étude à sa pratique clinique

Concernant l'évaluation des bénéfices et des risques de ce traitement par les auteurs, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

- A. la balance bénéfice/risque est en faveur du traitement par propranolol
- B. le fait que les effets secondaires soient plus fréquents dans le groupe propranolol peut être un artefact dû à la plus longue durée de traitement de ce groupe comparé au groupe placebo
- C. les risques sont connus et prévisibles
- D. le rapport bénéfice/risque est comparable à celui d'autres traitements disponibles
- E. l'évaluation des effets secondaires a été faite en aveugle

Réponses : A, B, C, E

MOTS CLÉS : frequency, variable, assessors

La conclusion des auteurs est clairement en faveur de son utilisation (A vraie).

"Adverse events were more frequent among the patients who received propranolol than among those who received placebo ; for some events the greater frequency may be partly explained by the longer duration of treatment with propranolol than with placebo" (B vraie).

On s'attendait aux effets secondaires connus du propranolol (C vraie).

Dans l'introduction il est précisé *"the efficacy of these treatments is variable and all have associated safety concerns"*. De plus, pour comparer l'efficacité (et donc les bénéfices), il faudrait comparer directement le propranolol aux autres traitements dans un essai, et ce n'était pas le but ici (D fausse).

"Safety was assessed by analysis of adverse events (...) All assessors were unaware of the study-group assignments" ; l'analyse des effets secondaires a bien été réalisée en aveugle du groupe auquel appartenait le patient, afin d'éviter un biais d'évaluation (E vraie).

► Question 12

Objectif : Savoir identifier les limites de l'étude

Au sujet des limites de l'article, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. un outil d'évaluation validé n'a pas été utilisé pour évaluer l'évolution des hémangiomes infantiles
- B. les auteurs n'ont pas inclus une dose utilisée fréquemment dans la pratique clinique
- C. les auteurs n'ont pas inclus les cas graves
- D. les 2 groupes de patients ne sont pas comparables
- E. l'analyse subjective des résultats (photographies) s'est faite sans recours à un comité d'adjudication

Réponses : A, B, C

Lack of a validated assessment tool to evaluate the evolution of infantile hemangiomas (A vraie).

The authors did not include a dose frequently used in clinical practice (B vraie).

The authors did not include severe cases (C vraie).

MOTS CLÉS : assessment tool, severe cases, adjudication

Les 2 groupes sont comparables ; cf. Table 1 (D fausse).

Le critère de jugement principal étant en partie subjectif (appréciation de photos), et afin de permettre une analyse en aveugle du traitement reçu, les auteurs ont eu recours à un comité d'adjudication, ce qui est tout à fait justifié (E fausse).

► Question 13

Objectif : Savoir identifier les raisons pour lesquelles les patients sont sortis de l'étude

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) vraie(s) ?

- A. les effets secondaires apparus sous propranolol étaient prévisibles et connus
- B. les effets secondaires étaient plus fréquents chez les patients sous propranolol
- C. 65 % des patients du groupe « placebo pendant 6 mois » ont arrêté l'étude par manque d'efficacité
- D. l'analyse de l'efficacité du propranolol s'est faite sur une analyse per-protocole
- E. l'analyse en intention-de-traiter est plus adaptée à l'objectif de cette étude

Réponses : A, C, E

65% of the "6 month placebo" group discontinued for a lack of efficacy. This would be expected.

MOTS CLÉS : *expected, side effects*

Oui : "The most common events were either expected in the infant population (...) or known side effects of propranolol" (A vraie).

Non : La raison principale de l'arrêt prématuré était le manque d'efficacité (plus grand nombre d'arrêt dans le groupe placebo, cf. Figure 1) (B fausse).

65 % des patients du groupe « placebo pendant 6 mois » ont arrêté l'étude à cause du manque d'efficacité. On pouvait s'y attendre (C vraie).

Non, les deux types d'analyse ont été réalisés : "The week 24 analysis was performed as planned on the intention to treat population (...) sensitivity analyses with a broader definition of treatment failure were performed on the per protocol population" (D fausse).

Il s'agit d'une étude ayant pour but de montrer la supériorité du propranolol par rapport à un placebo : il faut donc chercher à minimiser le risque de montrer un effet qui n'existe pas (risque alpha) et donc inclure tous les patients randomisés et ne pas les « sélectionner » (biais d'attrition). Ils ont complété cette analyse par une analyse « per-protocole » des patients ayant eu le protocole exact, afin d'analyser plus finement les effets de ce traitement dans un cadre « idéal » (E vraie).

► Question 14

Objectif : Être capable d'identifier le degré de comparabilité de l'étude avec d'autres études

Concernant les résultats de cette étude et ceux de la littérature citée dans le texte, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. les autres études sur le sujet étaient moins puissantes
- B. les résultats sont concordants avec les études précédentes
- C. cette étude a une bonne cohérence externe
- D. cette étude a un niveau de preuve 2 (grade B HAS)
- E. les séries de cas ont un niveau de preuve 3 (grade C HAS)

Réponses : A, B, C

They are similar and confirm previous smaller studies.

MOTS CLÉS : *previous, current*

Ils sont similaires et corroborent ceux des études antérieures plus petites.

Les résultats sont similaires et comparables à ceux des autres études, qui sont moins puissantes (séries de cas et essais contrôlés de plus petit effectif : A et B vraies).

Le fait que le résultat ait du sens par rapport à la physiopathologie (non développée dans le texte car déjà connue) et qu'il soit en accord avec d'autres études, lui donne une bonne cohérence externe : le résultat n'est pas unique, et reste logique (C vraie).

Cet essai est contrôlé, randomisé, avec une population assez large pour démontrer une efficacité (NSN respecté), en double aveugle => essai de niveau 1/grade A HAS : preuve scientifique établie (cf. tableau HAS) contre des études contrôlées de plus petite puissance : niveau 2/grade B, et des séries de cas : niveau 4/grade C (D et E fausses).

► Question 15

Objectif : Identifier la conclusion de l'étude

Quelles sont les propositions exactes ?

- A. le propranolol oral à une dose de 3 mg/kg/jour pendant une période de 6 mois est efficace dans le traitement de l'hémangiome infantile
- B. le résultat de cette étude a une bonne pertinence clinique
- C. les effets secondaires du propranolol ne sont pas un frein à son utilisation
- D. les patients atteints de formes sévères pourraient peut-être bénéficier de l'efficacité du propranolol
- E. un essai randomisé de phase 4 sera nécessaire pour son utilisation en routine

Réponses : A, B, C, D

Oral propranolol at a dose of 3 mg/kg/day for 6 months is effective in the treatment of infantile hemangioma.

MOTS CLÉS : favorable risk-benefit profile, resolution

Le propranolol oral à une dose de 3 mg/kg/jour pendant une période de 6 mois est efficace dans le traitement de l'hémangiome infantile (A vraie).

L'effet du traitement démontré par l'article est de taille importante, le critère de jugement est approprié, la conclusion est claire sur l'efficacité en pratique clinique du propranolol dans cette maladie : le résultat est extrapolable à la pratique et a donc une bonne pertinence clinique (B vraie).

Selon les auteurs, ces effets secondaires étant rarement sévères, et prévisibles, ils ne constituent pas un frein à l'utilisation du propranolol (C vraie).

Les auteurs se basent sur leurs résultats pour les extrapoler aux patients plus sévères et se réfèrent à des séries de cas confirmant cette hypothèse (D vraie).

Les essais de phase 4 n'existent pas ; la phase 4 concerne la pharmacovigilance (notifications d'effets secondaires notamment), après utilisation du médicament dans les situations réelles (E fausse).

Études diagnostiques

Diagnostic studies

2.1. Grille de lecture : Études diagnostiques

SECTION	ON CHERCHE	LES MOTS ET PHRASES CLÉS POUR TROUVER L'INFORMATION
1. Titre – Title	Le type d'étude ; la séquence temporelle ; l'objectif	diagnostic accuracy, prospective, retrospective, sensitivity and specificity, clinical utility
2a. Introduction – Introduction	La raison pour laquelle cette étude est importante <ul style="list-style-type: none"> • prévalence, raisons économiques ou pratiques • l'objectif de l'étude 	The prevalence ... The test could improve/reduce costs, diagnose faster, allow earlier treatment This diagnostic strategy The need to detect ...
2b. Objectif(s) – Objective(s)	Si les objectifs ont été clairement définis	assess, evaluate (<i>évaluer</i>), to show (in order, so as) (<i>pour démontrer</i>) to accurately determine, detect or diagnose This study evaluated, assessed, investigated... We performed, carried out (<i>réaliser</i>), conducted (<i>mener</i>) this study to show ...
3a. Méthodes – Methods	Si le design choisi est approprié pour répondre à la question scientifique	
3b. Participants et lieux – Participants and setting	Si la sélection des participants a été correctement choisie : <ul style="list-style-type: none"> • Les critères d'inclusion/exclusion • Le nombre de participants, leur démographie (âge, sexe, etc.) • Les caractéristiques physiques, cliniques, biologiques ou génétiques, qui décrivent le type de maladie et tous ses spectres (sévérité, stade évolutif, etc.) • La zone géographique, le nombre et le type de centres où les données ont été recueillies • Les traitements concomitants 	eligible, selected, chosen, suitable (<i>adéquat</i>) / excluded, ineligible We planned to select, include, randomize consecutive samples... samples from patients, people, etc. diagnosed with... at a risk of... with a clinical suspicion of ... carrying X gene mild (<i>léger</i>), moderate, severe teaching hospital, inpatient (<i>en hospitalisation</i>), outpatient clinic (<i>en externe</i>), city, country, single center, multicenter Patients taking X therapy

SECTION	ON CHERCHE	LES MOTS ET PHRASES CLÉS POUR TROUVER L'INFORMATION
3c. Interventions – Interventions	Le test étudié : <ul style="list-style-type: none"> • description de la méthode utilisée • reproductibilité, fiabilité, validité • valeurs 'normales' et unités • application à l'ensemble de la population • modalités de l'observation • contrôles « qualité » 	Instruments Reference standard (<i>test de référence</i>) Index test (<i>test étudié</i>) Signs and symptoms, cell counts, blood gases, chemistry x authors, investigators, technicians performed the test x authors, investigators, technicians read the test results X has been suggested as a biological marker for...
3d. Le critère de jugement – Outcome measure	Si la mesure des critères de jugement a été définie selon des critères reconnus	primary criteria ... was (repeatedly) assessed with... assays
3e. Taille de l'échantillon – Sample size	Si la taille de l'échantillon a été déterminée d'une manière appropriée	sample size, number of participants needed to identify ...
4. Résultats – Results		
4a. Description des patients inclus dans l'étude – Description of patients actually involved in the study	Le nombre de participants : qui a été réparti au hasard, qui a reçu le test, chez qui le critère de jugement principal a été analysé. <ul style="list-style-type: none"> • Les caractéristiques diagnostiques • Les données manquantes 	A total of x patients were included (excluded) In this study, we tested x samples X was detected... There was (no) missing data
4b. Critères de jugement – Outcomes	Pour le critère de jugement : <ul style="list-style-type: none"> • le résultat pour le test de référence et le test étudié • l'analyse en insu • la variabilité inter et intra-observateur calculée • la reproductibilité du test évalué 	We analyzed x cases The overall incidence was higher or lower than ... The overall frequency was ... The number of positive (negative) findings were... The test proved inconclusive in x patients The positive predictive value (PPV) The negative predictive value (NPV) The specificity and sensitivity Receiver operating curve (ROC) Area under the curve (AUC)

SECTION	ON CHERCHE	LES MOTS ET PHRASES CLÉS POUR TROUVER L'INFORMATION
5. Discussion – Discussion	<p><i>Les limitations et les forces de l'essai</i> <i>Les sources des biais potentiels, les imprécisions et éventuellement la multiplicité des analyses</i></p> <p><i>Le caractère généralisable (validité externe et adaptabilité)</i></p>	<p>This study was limited by ...</p> <p>An added value, strength, of this study was ...</p> <p>The implications of this study for clinicians, policy-makers, etc. are ...</p> <p>The population was representative of ...</p> <p>These results clearly indicate, suggest, imply ...</p> <p>The authors suggest changes in patient management or treatment...</p> <p>The findings confirm this test is useful, excludes the diagnosis of..., needs to be included in the diagnostic analysis of ... , improves clinical decision making</p>
6. Conflits d'intérêt – Conflicts of interest	<p><i>Qui sont les auteurs</i> <i>Qui a financé ou apporté son aide logistique</i> <i>Qui a rédigé (rédacteur médical) ou fait la traduction (traducteur)</i></p>	<p>This study was funded by ...</p> <p>X funded this study</p> <p>We would like to thank X for medical writing, editing, translating support</p>

A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study



Martin Than, Louise Cullen, Christopher M Reid, Swee Han Lim, Sally Aldous, Michael W Ardagh, W Frank Peacock, William A Parsonage, Hui Fai Ho, Hui Fai Ko, Ravi R Kasliwal, Manish Bansal, Sunarya Soerianata, Dayi Hu, Rongjing Ding, Qi Hua, Kang Seok-Min, Piyamitr Sritara, Ratchanee Sae-Lee, Te-Fa Chiu, Kuang-Chau Tsai, Fang-Yeh Chu, Wei-Kung Chen, Wen-Han Chang, Dylan F Flaws, Peter M George, A Mark Richards

Lancet 2011; 377: 1077-84

Published Online

March 23, 2011

DOI:10.1016/S0140-

6736(11)60310-3

See Comment page 1049

Christchurch Hospital,
Christchurch, New Zealand

(M Than MBBS, S Aldous MBChB,
Prof P M George MBBS); Royal

Brisbane and Women's
Hospital, Herston, QLD,

Australia (L Cullen MBBS,

W A Parsonage MD); Monash

University, Melbourne, VIC,

Australia (Prof C M Reid PhD);

Singapore General Hospital,

Singapore, Singapore

(Prof S H Lim MBBS); University

of Otago, Christchurch, New

Zealand (Prof M W Ardagh PhD,

Prof A M Richards MD);

Cleveland Clinic Foundation,

Cleveland, OH, USA

(W F Peacock MD); Queen

Elizabeth Hospital, Hong Kong,

China (H F Ho MD, H F Ko MD);

Medanta—The Medicity,

Gurgaon, India (R R Kasliwal MD,

M Bansal MD); National

Cardiovascular Centre Harapan

Kita, Jakarta, Indonesia

(S Soerianata MD); People's

Hospital, Beijing, China

(Prof D Hu MD, R Ding MD);

Xuanwu Hospital, Beijing,

China (Q Hua MD); Severance

Hospital, Seoul, South Korea

(Prof K Seok-Min MD);

Ramathibodi Hospital,

Bangkok, Thailand

(Prof P Sritara MD);

Prof R Sae-Lee MD); Chang

Gung Memorial Hospital,

Keelung, Taiwan (T-F Chiu MD);

Far Eastern Memorial Hospital,

Taipei, Taiwan (K-C Tsai MD,

F-Y Chu MD); China Medical

University Hospital, Taichung,

Taiwan (W-K Chen MD);

Mackay Memorial Hospital,

Taipei, Taiwan

(W-H Chang DrPH); Queensland

University of Technology,

Brisbane, QLD, Australia

(L Cullen); and University of

Pour faciliter le repérage des mots clés, nous les avons passés au stabilo pour les besoins de ce livre. Vous les retrouverez dans le glossaire.

Introduction

Every year, an estimated 5–10% of presentations to emergency departments, and up to a quarter of hospital admissions are attributable to symptoms suggestive of acute coronary syndromes.¹ Patients with a missed diagnosis of acute myocardial infarction are at increased risk of a major adverse cardiac event. The need for safe discharge without a substantial risk of a major adverse cardiac event is a priority and a driver of clinician behaviour. Consequently, most patients with symptoms suggestive of acute coronary syndromes undergo lengthy assessment, either in the emergency department or as hospital inpatients, even though 75–85% of these patients ultimately do not have a final diagnosis of acute coronary syndromes.^{2–4} The assessment processes vary between institutions, with no one process being ideal.

Present recommendations are for serial sampling of cardiac troponin over at least 6 h from the onset of symptoms.^{5–7} Concerns about accuracy of patients' recall of events has led many centres to time troponin sampling from the moment of presentation to the emergency department.⁸ Prolonged assessment contributes to overcrowding in the hospital or department, physician duplication of effort, and clinical risk as patients are treated by different clinical staff.⁹ Emergency department overcrowding is associated with increased costs and adverse patient outcomes, including increased mortality.⁷

A reliable, reproducible, and more timely process for the identification of chest pain presentations that have a low short-term risk of a major adverse cardiac event is needed to facilitate earlier discharge.⁴ Accelerated diagnostic

Queensland, Brisbane, Australia (D F Flaws MSc)
Correspondence to:
Dr Martin Than, Department of
Emergency Medicine, Canterbury
District Health Board,
Private Bag 4710, Christchurch,
New Zealand
martinthan@xtra.co.nz

Panel 1: The TIMI score for unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction¹⁰

- (1) Age 65 years or older
- (2) Three or more risk factors for coronary artery disease (family history of coronary artery disease, hypertension, hypercholesterolaemia, diabetes, or being a current smoker)
- (3) Use of aspirin in the past 7 days
- (4) Significant coronary stenosis (eg, previous coronary stenosis $\geq 50\%$)
- (5) Severe angina (eg, two or more angina events in past 24 h or persisting discomfort)
- (6) ST-segment deviation of 0.05 mV or more on first electrocardiograph
- (7) Increased troponin and/or creatine kinase MB on initial blood tests*

The TIMI score had to be zero for the sum of its seven parameters to be categorised as 0. TIMI=Thrombolysis In Myocardial Infarction. *Point-of-care values were used for TIMI score calculation.

protocols (ADPs), clinical decision rules, and prediction rules are terms for processes or methods intended to help clinicians to make bedside diagnostic and therapeutic decisions. They involve variables from the patient's history and examination, and often incorporate the results of diagnostic tests.⁶ ADPs for chest pain are well established but emphasise the need to assess the patient for at least 6 h after the onset of symptoms.^{6,30} Some studies have safely investigated patients with serial biomarkers during 1–5 h in a low-risk patient group, but have not defined a reproducible method to identify this low-risk group.³¹

For an assessment of possible acute coronary syndromes, a maximum of 60 min is recommended for the availability of troponin results.³² Many central laboratories have difficulty in meeting this standard. Point-of-care biomarkers represent a possible solution to meeting this target. The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) score for unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction is an externally validated and widely used structured risk assessment method.^{13,33,34} Its use in conjunction with serial 0–2 h biomarker testing

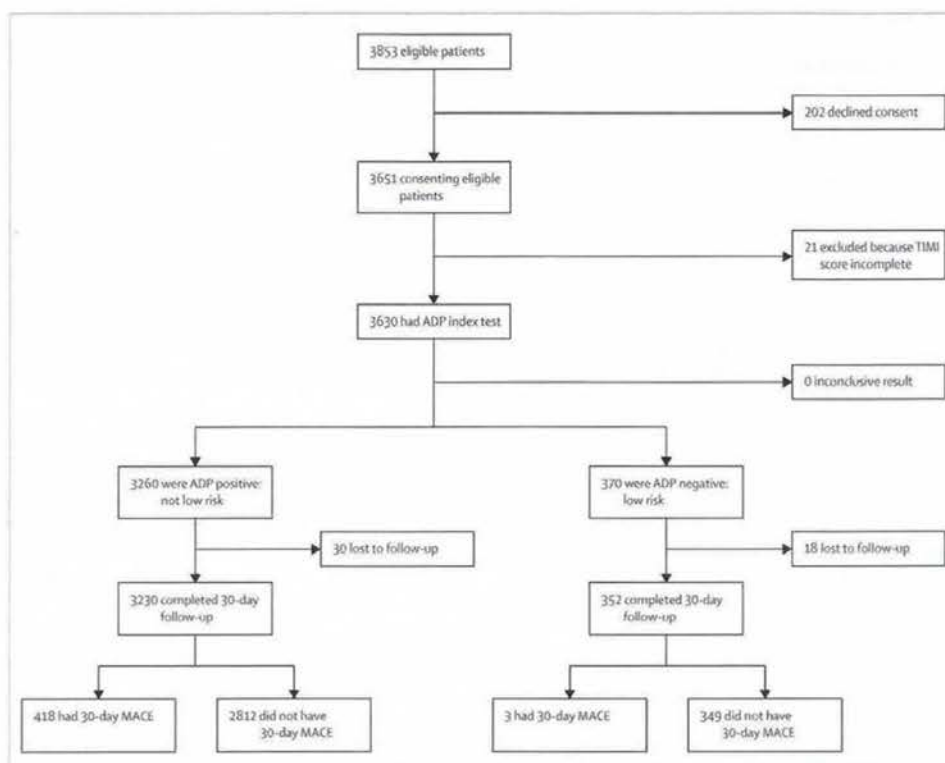


Figure 1: Trial profile of participant recruitment and outcomes according to ADP classification

30-day follow-up includes initial hospital attendance. Patients lost to follow-up did not have a MACE during initial hospital attendance. TIMI=Thrombolysis In Myocardial Infarction score for unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction. ADP=accelerated diagnostic protocol. MACE=major adverse cardiac event.

(either via central laboratory or point-of-care systems) and electrocardiograph (ECG) has not been prospectively tested. Importantly, there has been little validation of ADPs based in emergency departments outside North America, or in diverse population groups such as the Asia-Pacific population, in whom a mix of ethnic backgrounds and variations in service **delivery** introduce important differences.¹⁵

The ASIA-Pacific Evaluation of Chest pain Trial (ASPECT) was a prospective observational validation study designed to assess whether a predefined ADP would identify patients presenting to the emergency department with chest pain, who would be at low risk of **harm** if they were to be discharged early.

Methods

Participants

Enrolment occurred at 14 urban emergency departments in nine countries in the Asia-Pacific region (Australia, China [including Hong Kong], India, Indonesia, New Zealand, Singapore, South Korea, Taiwan, and Thailand). Patients were included if they were at least 18 years old and had at least 5 min of chest pain (or discomfort) suggestive of acute coronary syndromes for whom the **attending physician** planned to investigate for these syndromes with serial biomarker tests. In accordance with American Heart Association case definitions,¹⁶ possible cardiac symptoms included acute chest; epigastric, neck, **jaw**, or arm pain; or discomfort or pressure without an apparent non-cardiac source. Generally, atypical symptoms (fatigue, nausea, vomiting, diaphoresis, **faintness**, and back pain) were not used as inclusion criteria in the absence of chest pain.

Patients were excluded if they had an ST-segment elevation acute myocardial infarction, there was a clear cause other than acute coronary syndromes for the symptoms (eg, clinical **findings** of pneumonia), they were **unable** or **unwilling** to **provide** informed consent, staff considered recruitment to be inappropriate (eg, terminal illness), they were transferred from another hospital, they were **pregnant**, they were recruited on previous presentation, or they were unable to be contacted after discharge. Perceived high risk was not regarded as an exclusion criterion. Recruitment included consecutive eligible cases at each site. Overall enrolment **occurred** between November, 2007, and July, 2010, but individual sites started and finished at different times according to local logistics. Patients were managed according to local protocols.

All data collection occurred prospectively and the data dictionary has been published **previously**.¹⁷ Research **nursing** staff collected the demographic and risk data from each patient, supervised ECG testing, and **drew** blood samples for biomarker testing. If a patient was unsure of an answer (eg, **family history**) a response of no was recorded. Patients were tracked for adverse events at 30 days from initial **attendance** with hospital records and

	Low risk (n=352)	High risk (n=3230)	Total
Age (years)	49.8 (9.2)	62.8 (14.0)	61.5 (14.1)
Men	220 (62.5%)	2014 (62.4%)	2234 (62.4%)
Ethnic origin			
White	190 (56.4%)	1281 (40.5%)	1471 (42.1%)
Chinese	66 (19.6%)	1108 (35.1%)	1174 (33.6%)
Korean	26 (7.7%)	194 (6.1%)	220 (6.3%)
Indonesian	10 (3.0%)	200 (6.3%)	210 (5.9%)
Indian	9 (2.7%)	122 (3.9%)	131 (3.7%)
Thai	0	70 (2.2%)	70 (2.0%)
Malay	2 (0.6%)	46 (1.5%)	48 (1.3%)
Maori	3 (0.9%)	30 (0.9%)	33 (0.9%)
Aboriginal	1 (0.3%)	8 (0.3%)	9 (0.3%)
Other	30 (8.9%)	102 (3.2%)	132 (3.7%)
Unknown	15 (4.2%)	69 (2.1%)	84 (2.3%)
Hypertension	65 (19.9%)	1921 (60.4%)	1986 (56.5%)
Dyslipidaemia	76 (24.0%)	1505 (48.3%)	1581 (46.0%)
Family history of CAD	124 (39.9%)	1196 (37.6%)	1320 (38.1%)
Smoking			
Previous	106 (32.3%)	1061 (33.2%)	1167 (33.1%)
Current	69 (21.0%)	625 (19.5%)	694 (19.7%)
Past medical history			
Angina	18 (8.6%)	1120 (44.0%)	1138 (41.3%)
CAD	4 (1.9%)	735 (28.9%)	739 (26.8%)
Acute myocardial infarction	0	625 (24.5%)	625 (22.7%)
Revascularisation	0	541 (21.3%)	541 (19.7%)
Congestive heart failure	2 (1.0%)	281 (11.0%)	283 (10.3%)
Stroke	3 (1.4%)	278 (10.9%)	281 (10.2%)
CABG	0	200 (7.8%)	200 (7.3%)
Arrhythmia	5 (2.0%)	158 (6.2%)	163 (5.9%)
Length of initial hospital attendance (h)	26.0 (9.9–37.0)	50.1 (12.6–123.3)	46.0 (12.0–120.8)

Data are mean (SD), number (%), or median (IQR). Data were missing for each category as follows: ethnic origin (84), hypertension (75), dyslipidaemia (148), family history of CAD (118), smoking (54), previous medical history (824), and time in hospital (196). ADP=accelerated diagnostic protocol. CAD=coronary artery disease. CABG=coronary artery bypass graft.

Table 1: Characteristics for low-risk (ADP negative) and high-risk (ADP positive) participants in the ASPECT study (n=3582)

telephone follow-up. Data coordination, monitoring and analysis, and source verification was done through an independent university clinical research organisation at a non-recruitment location in Australia (Centre for Clinical Research Excellence, Monash University, Melbourne). Approval from local ethics committees was obtained, and all patients provided written informed consent.

Procedures

The primary **endpoint** was major **adverse** cardiac events within 30 days after initial presentation (including initial hospital attendance). The criteria for major adverse cardiac event included any of the following: death (not clearly non-cardiac), cardiac arrest, an emergency revascularisation procedure, cardiogenic shock, ventricular arrhythmia needing intervention, high-degree atrioventricular block needing intervention,

	Number of events*	Patients (of 421) who had event type (%)	Frequency of event type (of 3582 patients in study; %)
NSTEMI	363	86.2%	10.1%
STEMI	53	12.5%	1.5%
Emergency revascularisation	32	7.6%	0.9%
Cardiovascular death	19	4.5%	0.5%
Ventricular arrhythmia	15	3.5%	0.4%
Cardiac arrest	8	1.9%	0.2%
Cardiogenic shock	7	1.7%	0.2%
High atrioventricular block	4	1.0%	0.1%

NSTEMI=non-ST-segment elevation myocardial infarction. STEMI=ST-segment myocardial infarction occurring after initial recruitment. *421 of 3582 (11.8%) patients had a total of 501 events during initial hospital attendance or 30-day follow-up.

Table 2: Frequency and type of major adverse cardiac event during initial hospital attendance or 30-day follow-up

and prevalent (ie, being the cause for the patient's initial presentation) and incident (ie, occurring during the 30-day follow-up) acute myocardial infarction. Outcomes and investigations were reported with minimum subjectivity with predefined standardised reporting guidelines (webappendix p 1).¹⁶⁻²⁰ The presence of a major adverse cardiac event was adjudicated independently by local cardiologists with these reporting guidelines. Cardiologists were masked to results of the index test biomarkers under investigation and derived TIMI score, but had knowledge of the clinical record, ECG, and serial troponin results from usual care.

In accordance with international guidelines, blood troponins at presentation, and then at least 6 h afterwards formed part of the reference standard to establish presence of acute myocardial infarction.^{7,16} These measurements were part of normal care and were analysed at the recruitment site central hospital laboratory. Webappendix p 2 provides a summary of the characteristics of the laboratory troponins used at each hospital site. Treating clinicians were masked to the results of the index tests, with only central laboratory troponin results used in patient management. Classification of acute myocardial infarction was based on global taskforce recommendations requiring evidence of myocardial necrosis together with evidence of myocardial ischaemia (ischaemic symptoms, ECG changes, or imaging evidence).⁷ Necrosis was diagnosed on the basis of a rising or falling pattern of the laboratory cardiac troponin concentrations, with at least one value above the 99th percentile, at a level of assay imprecision near to 10%. If the troponin concentration was greater than the reference range, but no rise or fall was recorded, other causes of a raised troponin concentration were considered by the adjudicating cardiologist. If no clear alternative cause of the troponin rise was apparent, and if the clinical presentation was suggestive of acute coronary

	MACE	No MACE	Total
ECG*			
Positive	148 (4.1%)	879 (24.5%)	1027 (28.7%)
Negative	273 (7.6%)†	2282 (63.7%)	2555 (71.3%)
Total	421 (11.8%)	3161 (88.2%)	3582 (100%)
TIMI‡			
Positive	407 (11.4%)	2606 (72.8%)	3013 (84.1%)
Negative	14 (0.4%)†	555 (15.4%)	569 (15.9%)
Total	421 (11.8%)	3161 (88.2%)	3582 (100%)
ECG and TIMI§			
Positive	413 (11.6%)	2701 (75.4%)	3114 (86.9%)
Negative	8 (0.2%)†	460 (12.8%)	468 (13.1%)
Total	421 (11.8%)	3161 (88.2%)	3582 (100%)
POC biomarkers¶			
Positive	349 (9.7%)	1391 (38.8%)	1740 (48.6%)
Negative	72 (2.0%)†	1770 (49.4%)	1842 (51.4%)
Total	421 (11.8%)	3161 (88.2%)	3582 (100%)
ECG and POC biomarkers 			
Positive	374 (10.4%)	1803 (50.3%)	2177 (60.7%)
Negative	47 (1.3%)†	1358 (37.9%)	1405 (39.2%)
Total	421 (11.8%)	3161 (88.2%)	3582 (100%)
ADP**			
Positive	418 (11.7%)	2812 (78.5%)	3230 (90.2%)
Negative	3 (0.08%)†	349 (9.7%)	352 (9.8%)
Total	421 (11.8%)	3161 (88.2%)	3582 (100%)

MACE=major adverse cardiac event. ECG=electrocardiograph. TIMI=Thrombolysis In Myocardial Infarction score for unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction. POC=point of care. ADP=accelerated diagnostic protocol. *ECG alone; any new ischaemia was positive. †Numbers of patients who were identified as low risk by the diagnostic parameter(s) but had a MACE (ie, false-negative cases). ‡TIMI score of ≥ 1 was positive and TIMI score of 0 was negative. §ECG and TIMI used. Result was positive if TIMI score was ≥ 1 or ECG was positive. ¶POC biomarkers: troponin I, creatine kinase MB and change, and myoglobin and change. Any positive parameter created a positive result. ||ECG and POC biomarkers used. Any positive parameter created a positive result. **ADP was negative if TIMI score was 0 and if ECG and POC biomarkers were all negative. If TIMI score was ≥ 1 or any other parameter was positive, then ADP was positive.

Table 3: Occurrence of MACE during initial hospital attendance or 30-day follow-up according to results of individual and combinations of the ADP test parameters

syndromes, an adjudicated diagnosis of acute myocardial infarction was made.

The predefined ADP under investigation was a combination of TIMI risk score of 0, no new ischaemic changes on the initial ECG, and normal point-of-care biomarker panel (at 0–2 h after arrival). All parameters had to be negative for the ADP to be considered negative (and thus for the patient to be identified as low risk). The TIMI score (panel 1) for unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction had to be zero for the sum of its seven parameters.¹⁴

New ECG ischaemic changes, with evidence that these changes were not pre-existing on previous ECGs, had to be absent. They were defined as ST-segment depression of at least 0.05 mV in two or more contiguous leads (including reciprocal changes), T-wave inversion of at

See Online for webappendix

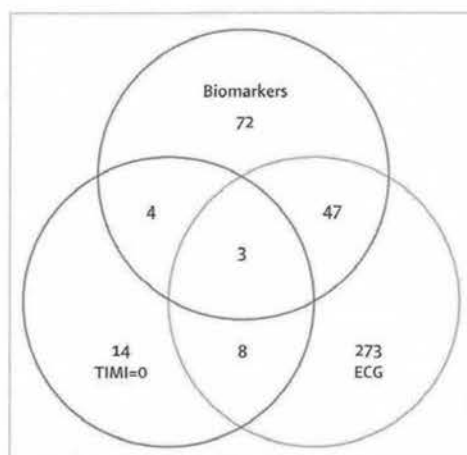


Figure 2: Occurrence of a major adverse cardiac event during initial hospital attendance or 30-day follow-up in patients with negative results for individual and combinations of diagnostic parameters. Figures refer to numbers of patients. TIMI=Thrombolysis In Myocardial Infarction, ECG=electrocardiograph.

least 0.1 mV, or Q-waves greater than 30 ms in width and 0.1 mV or greater in depth in at least two contiguous leads.^{17,18,20} Patients with abnormal ECG findings (eg, pacing, left ventricular hypertrophy, and left bundle branch block) that were proven to be pre-existing on previous ECGs were defined as low risk.

Index test point-of-care biomarkers were measured with whole blood drawn at presentation and 2 h afterwards. Blood was immediately tested for troponin I, creatine kinase MB, and myoglobin. Results were available (to research staff only) within 15 min with the TRIAGE platform or CardioProfiler assay panels (both Alere, San Diego, CA, USA). The following assay results were predefined to be positive on either blood draw: troponin I 0.05 µg/L or greater, creatine kinase MB 4.3 µg/L or greater, or an increase of 1.6 µg/L or more within 2 h; and myoglobin concentration of 108 µg/L or greater or an increase of 25% or more within 2 h. The point cutoffs were based on manufacturer recommendations, with an elevated troponin defined as any detectable concentration of troponin. The levels of change were based on a previous publication²¹ and peer-group consensus.

Statistical analysis

Data were collected with the web-based Open-Clinica data capture system. Baseline characteristics of the study population were analysed with conventional group descriptive statistics. χ^2 analyses were used to generate two-by-two tables for the calculation of sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values. All analyses were done with SPSS (version 18.0.0).

	ECG*	POC biomarkers†	TIMI‡	POC biomarkers and ECG§	TIMI and ECG¶	ADP
Sensitivity	35.2% (30.7–39.8)	82.9% (79.0–86.2)	96.7% (94.5–98.0)	88.8% (85.5–91.5)	98.1% (96.3–99.0)	99.3% (97.9–99.8)
Negative predictive value	89.3% (88.0–90.4)	96.1% (95.0–96.9)	97.5% (95.8–98.6)	96.7% (95.5–97.5)	98.3% (96.5–99.2)	99.1% (97.3–99.8)
Specificity	72.2% (70.6–73.7)	56.0% (54.3–57.7)	17.6% (16.3–18.9)	43.0% (41.2–44.7)	14.6% (13.4–15.8)	11.0% (10.0–12.2)
Positive predictive value	14.4% (12.3–16.7)	20.1% (18.2–22.0)	13.5% (12.3–14.8)	17.2% (15.6–18.8)	13.3% (12.1–14.5)	12.9% (11.8–14.5)
Negative likelihood ratio	0.9 (0.8–1.0)	0.3 (0.3–0.4)	0.2 (0.1–0.3)	0.3 (0.2–0.3)	0.1 (0.1–0.3)	0.1 (0.0–0.2)
Positive likelihood ratio	1.3 (1.1–1.5)	1.9 (1.8–2.0)	1.2 (1.1–1.2)	1.6 (1.5–1.6)	1.1 (1.1–1.2)	1.1 (1.1–1.3)

POC=point of care. ECG=electrocardiograph. ADP=accelerated diagnostic protocol. MACE=major adverse cardiac event. TIMI=Thrombolysis In Myocardial Infarction score for unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction. *ECG alone; any new ischaemia was positive. †POC biomarkers: troponin I, creatine kinase MB and change, and myoglobin and change. Any positive parameter created a positive result. ‡TIMI score of ≥ 1 was positive and TIMI score of 0 was negative. §POC biomarkers and ECG used. Any positive parameter created a positive result. ¶TIMI and ECG used. Result was positive if TIMI score was ≥ 1 or ECG was positive. ||ADP was negative if TIMI score was 0 and if ECG and POC biomarkers were all negative. If TIMI score was ≥ 1 or any other parameter was positive, then ADP was positive.

Table 4: Accuracy (95% CI) of POC biomarkers, ECG, and ADP for prediction of MACE

The trial is registered with the Australia-New Zealand Clinical Trials Registry, number ACTRN12609000283279.

Role of the funding source

The sponsors of this study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

3651 consenting eligible patients were enrolled, of whom 3582 completed 30-day follow-up (figure 1). Web-appendix p 3 shows the countries and hospitals that recruited patients. Study participants were mostly older men, either white or Chinese, and commonly had cardiovascular risk factors and background cardiovascular past medical history (table 1). A major adverse cardiac event occurred within 30 days in 421 (11.8%) patients. Non-ST-segment acute myocardial infarction (NSTEMI) was the most frequently occurring major adverse cardiac event (table 2).

The ADP identified 9.8% (352/3582) of patients as being at low risk of a major adverse cardiac event within 30 days (all ADP parameters were negative). Three (0.9%) of these patients had an event during initial hospital attendance and follow-up (figure 1). Web-appendix p 4 outlines the clinical details of these false negatives.

The combinations of parameters of the ADP were more effective at identifying patients who had a major adverse cardiac event than were the individual parameters themselves (table 3). The combination of the biomarkers and ECG without the TIMI score did not identify

47 patients with a major adverse cardiac event at day 30. With use of the ADP including TIMI score, 44 additional patients were correctly identified, which reduced the number of false negatives to three (figure 2).

Table 4 shows the statistical analysis of the ADP and its parameters for the prediction of a major adverse cardiac event by day 30. The ADP had a very high sensitivity and negative predictive value (table 4).

Secondary analysis showed that patients identified as low risk by negative ADP were associated with a median initial hospital attendance of 26.0 h (IQR 9.9–37.0) and a mean of 43.2 h (95% CI 36.2–51.2), representing 1–2 hospital bed-days.

Discussion

Findings from this large, multinational study have prospectively validated that a 2-h accelerated diagnostic protocol, with use of point-of-care biomarkers, ECG, and TIMI score, can safely identify patients at very low short-term risk of a major adverse cardiac event (panel 2). These patients could potentially be discharged several hours earlier to outpatient follow-up and further investigations than with present practices.

The near 10% possible reduction in patients needing prolonged assessment in this large patient group could reduce overcrowding in hospitals and emergency departments and provide earlier reassurance and greater convenience for patients. The potential reduction in initial length of stay **accords with** the findings of a six centre study in the UK.²² These findings together with those from countries included in our study represent 42% of the world's population. Extrapolation is difficult, but on the basis of incidence rates of chest pain in the USA of 2–21%, there might be 64 million presentations of chest pain per year across these study nations. If the true incidence was half of this rate, then earlier discharge of 10% of patients could affect 3.2 million presentations. Patients in this study who were identified as low risk had an initial hospital attendance of about 1–2 days; these patients could potentially be discharged within 3–4 h of arrival if follow-up investigations could be arranged as an **outpatient**. Increasing demand for **acute hospital** beds is a key challenge for modern health services.

The study shows that each of the **components** of the ADP is essential when used within such an early **timeframe** after presentation (figure 2, table 3). The use of the TIMI score within the ADP resulted in a lower and more acceptable false negative rate than when only biomarkers and ECG were used for the prediction of 30-day major adverse cardiac event (0.7% vs 11.2%).

Troponin assays with lower and more reliable levels of detection have been developed since this study started, but the assay we used was effective in this ADP. The focus of this study was the safety of the ADP when used as a **whole**; any contemporary troponin could be used either via the central laboratory or point of care as part

Panel 2: Research in context

Systematic review

We searched Medline from March, 1995, to December, 2010, for full reports of original research and review articles with the terms "acute coronary syndrome", "chest pain", "emergency department", "risk stratification tools", "point of care", and "clinical decision rule". We identified 114 articles. Abstracts were downloaded for all titles of potential relevance. Full papers were downloaded when the abstract was also deemed relevant. To be included in the final analysis, studies had to be prospective, have a large population, and have clearly described their methods and results. The methodology must have allowed the conclusions to be generalised to the emergency department population.

Interpretation

Together, the results of these studies show that the identification of patients at low risk for major adverse cardiac events is challenging. Increasing research is emerging into the use of accelerated diagnostic protocols (ADP). These protocols typically include the use of a risk stratification method, serial biomarkers, and electrocardiographs, and usually require an assessment period of 6–12 h. The results of our study indicate that a new ADP incorporating a risk stratification method (TIMI score), electrocardiograph, and point-of-care biomarker testing can identify patients at low risk of 30-day major cardiac event at 2 h.

of the ADP. **Newer** assays, which typically have lower detection limits and higher analytical precision, would probably improve the sensitivity of this ADP for the prediction of a major adverse cardiac event. These newer assays might be used with decision rules under development²⁵ for use in a **broad** risk population. In this trial, combinations of biomarkers provided cumulative improvement in sensitivity, but a cardiac troponin as a **sole** biomarker was sufficient alone to produce a high sensitivity of 98.6% (415/421) once ECG and TIMI were added. Although not an a-priori hypothesis, this finding suggests that the ADP might be optimised to include only the cardiac troponin results in conjunction with the ECG and TIMI risk score in the future. Other biomarkers (eg, copeptin and heart **fatty acid** binding protein) might improve the diagnostic accuracy for acute myocardial infarction; however, their use as part of an ADP has not been reported.^{24,25}

The ADP might be expanded to a broader **subset** by development of a more specific risk score. The TIMI score was developed from a relatively high-risk population with acute coronary syndromes, but it has been externally validated in more general emergency department populations.^{2,3,26} A modified TIMI risk score has been derived and validated in an emergency department population previously with laboratory-based troponins,^{27,28} with a sensitivity of 96.6% reported in the validation

study. There is no universally accepted definition of a low-risk patient for acute coronary syndromes. This lack of consensus is a serious **concern**, because according to Bayesian decision making, interpretation of post-test probability after a particular test result is dependent on **knowledge** of the pre-test probability. The use of a structured and reproducible method is important.²⁸⁻³¹ Subjective pre-test probability estimation has much lower inter-rater **agreement** between clinicians than do structured methods.³² Furthermore, patients presenting to an emergency department are often initially assessed by junior staff, and evidence shows that traditionally **taught** clinical variables and risk factors are poor predictors of acute coronary syndromes in an undifferentiated population in these clinics.¹⁵⁻¹⁷

Patients without chest pain but who presented with atypical symptoms (fatigue, nausea, vomiting, diaphoresis, faintness, and back pain) were not included in this trial, and we were unable to quantify the number of patients presenting with these symptoms. Thus the applicability of the ADP is limited to the selected cohort of patients with chest pain (or discomfort) suggestive of acute coronary syndromes for whom the attending physician planned to investigate for these syndromes. Another limitation of this study is that this was an observational, not an intervention study. Ideally, a management study of the diagnostic protocol would now occur; however, in practice, such studies are rare.

The low specificity (11%) of our approach might be regarded as a limitation, but the ADP was used as an exclusion method to predict safety of early discharge of patients and not to establish inpatient management. These patients would **otherwise** have had extended observation or admission. The low specificity accords with other diagnostic instruments to exclude acute coronary syndromes.¹⁰ The goal of a more specific test is to **rule-in** a diagnosis if positive with sufficient certainty to initiate a change in **management**. In the **setting** that we studied, a positive protocol result **merely** classified patients as **requiring** management as usual. The optimum balance between specificity and sensitivity is difficult to define. A process **yielding** a higher specificity is **likely** to discharge a larger number of patients; however, we believe that the main **focus** should be on **safety** and therefore sensitivity. Future research should focus on methods to identify a greater proportion of patients who can be discharged earlier without significant adverse events.

Contributors

MT had overall responsibility for the trial. MT, LC, CMR, SA, DFF, SHL, WAP, and AMR contributed to the study design. MT, SA, and PMG (New Zealand); LC, WAP, and DFF (Australia); HFH and HFK (Hong Kong); RRR and MB (India); SS (Indonesia); DH, RD, and QH (China); KS-M (Korea); SHL (Singapore); PS and RS-L (Thailand); and T-FC, K-CT, F-YC, W-KC, and W-HC (Taiwan) collected data. MT, LC, CMR, SA, WAP, and MWA analysed data. MT, LC, CMR, MWA, WFP, and AMR wrote the report, which was reviewed by all authors. MT and LC did the literature search.

Conflicts of interest

MT, MB, SHL, RRR, and LC received grants and supplies by Alere Medical. MT, AMR, and LC received honoraria for previous speaking and lecturing from Alere Medical. MT, MB, AMR, SHL, RRR, LC, and W-KC received support for travel to meetings from Alere Medical. MT received provision of administrative support funds from Alere Medical. HFH and HFK received grants from Science International Corporation. HFH received support for travel from Science International Corporation. MWA received unrelated grants from HRCNZ. LC received grants from the Queensland Emergency research Foundation (QEMRF). SA received grants from the National Heart Foundation of New Zealand, and support for travel to meetings from the Christchurch Cardio-Endocrine Research Group. CMR received grants from the National Health and Medical Research Council. WAP has received grants from the QEMRF. He is a board member of Sanofi-Aventis, is a consultant for Hospira, and has been paid to give lectures for Sanofi-Aventis and Roche, all unrelated to this project. WFP has received consultancy payments from Alere for unrelated projects. SS received grants, support for travel to meetings, and fees for participation in review activities from Medquest Jaya Global. DH, RD, QH, KS-M, DFF, RS-L, SS, and PS received support from Alere to travel to meetings. T-FC, K-CT, F-YC, and W-HC received grants for nurses and support for travel from Progressive Group (Taiwan). PMG has received unrelated grants from the Health Research Council New Zealand, National Heart Foundation New Zealand, and National Health and Medical Research Council; and unrelated honoraria from Roche, AstraZenica, and Abbott Laboratories.

Acknowledgments

We thank the patients who participated in the trial; Angela Brennan, Carl Costelloe, and Philippa Loane for independent third party oversight of the study and source data verification at the Centre for Clinical Research Excellence, Monash University, Melbourne; Queensland Emergency Medicine Research Foundation and National Health and Medical Research Council (Australia); Christchurch Cardio-Endocrine Research Group (New Zealand); Alere Medical (all countries); Medquest Jaya Global (Indonesia); Science International (Hong Kong); Bio Laboratories Pte (Singapore); National Heart Foundation of New Zealand; and Progressive Group (Taiwan) for helping to subsidise the costs of the research infrastructure at study sites: Allan S Jaffe, Jeffrey A Kline, Sarah Lord, Deborah Diercks, Steven Goodacre, Anthony F T Brown, Fred Apple, and Alan Maisel for reviewing the manuscript; Naresh Trehan for administrative support and patient recruitment in India; Rahul Mehrotra for patient recruitment and data collection and verification in India; Darren M Beam for assistance with the data dictionary; Christopher M A Frampton for initial statistical advice; and Joanne M Deely for medical writing and editing.

References

- Goodacre S, Cross E, Arnold J, Angelini K, Capewell S, Nicholl J. The health care burden of acute chest pain. *Heart* 2005; **91**: 229-30.
- Pollack CV Jr, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Acad Emerg Med* 2006; **13**: 13-18.
- Chase M, Robey JL, Zogby KE, Sease KL, Shofer FS, Hollander JE. Prospective validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score in the emergency department chest pain population. *Ann Emerg Med* 2006; **48**: 252-59.
- Hollander JE. The continuing search to identify the very-low-risk chest pain patient. *Acad Emerg Med* 1999; **6**: 979-81.
- Pollack CV Jr, Antman EM, Hollander JE. 2007 focused update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. *Ann Emerg Med* 2008; **52**: 344-55 e1.
- Amsterdam EA, Kirk JD, Blumenthal DA, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; **122**: 1756-66.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; **116**: 2634-53.

- 8 Aroney CN, Dunlevie HL, Bett JHN. Use of an accelerated chest pain assessment protocol in patients at intermediate risk of adverse cardiac events. *Med J Aust* 2003; 178: 370-74.
- 9 Bernstein SL, Aronsky D, Duseja R, et al. The effect of emergency department crowding on clinically oriented outcomes. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 1-10.
- 10 Steurer J, Held U, Schmid D, Ruckstuhl J, Bachmann LM. Clinical value of diagnostic instruments for ruling out acute coronary syndrome in patients with chest pain: a systematic review. *Emerg Med J* 2010; 27: 896-902.
- 11 Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: the chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001; 103: 1832-37.
- 12 Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115: e352-55.
- 13 Conway Morris A, Caesar D, Gray S, Gray A. TIMI risk score accurately risk stratifies patients with undifferentiated chest pain presenting to an emergency department. *Heart* 2006; 92: 1333-34.
- 14 Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
- 15 Miller CD, Lindsell CJ, Anantharaman V, et al. Performance of a population-based cardiac risk stratification tool in Asian patients with chest pain. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 423-30.
- 16 Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation; Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003; 108: 2543-49.
- 17 Cullen L, Than M, Brown AF, et al. Comprehensive standardized data definitions for acute coronary syndrome research in emergency departments in Australasia. *Emerg Med Australas* 2010; 22: 35-55.
- 18 Hollander JE, Blomkalns AL, Brogan GX, et al. Standardized reporting guidelines for studies evaluating risk stratification of ED patients with potential acute coronary syndromes. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 1331-40.
- 19 Forest RS, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Assessment of the standardized reporting guidelines ECG classification system: the presenting ECG predicts 30-day outcomes. *Ann Emerg Med* 2004; 44: 206-12.
- 20 Cannon CP, Battler A, Brindis RG, et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2114-30.
- 21 Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Serial creatinine kinase (CK) MB testing during the emergency department evaluation of chest pain: utility of a 2-hour deltaCK-MB of +1.6ng/ml. *Am Heart J* 1998; 136: 237-44.
- 22 Goodacre SW, Bradburn M, Cross E, et al. The Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart* 2011; 97: 190-96.
- 23 Hess EP, Wells GA, Jaffe A, Stiell IG. A study to derive a clinical decision rule for triage of emergency department patients with chest pain: design and methodology. *BMC Emerg Med* 2008; 8: 3.
- 24 Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 60-68.
- 25 Valle HA, Riesgo LG, Bel MS, et al. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med* 2008; 15: 140-44.
- 26 Campbell CF, Chang AM, Sease KL, et al. Combining Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score and clear-cut alternative diagnosis for chest pain risk stratification. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 37-42.
- 27 Body R, Carley S, McDowell G, et al. Can a modified thrombolysis in myocardial infarction risk score outperform the original for risk stratifying emergency department patients with chest pain? *Emerg Med J* 2009; 26: 95-99.
- 28 Hess EP, Perry JJ, Calder LA, et al. Prospective validation of a modified thrombolysis in myocardial infarction risk score in emergency department patients with chest pain and possible acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 368-75.
- 29 Dolan JG, Bordley DR, Mushlin AI. An evaluation of clinicians' subjective prior probability estimates. *Med Decis Making* 1986; 6: 216-23.
- 30 Kassirer JP, Kopelman RI. Cognitive errors in diagnosis: instantiation, classification, and consequences. *Am J Med* 1989; 86: 433-41.
- 31 Cahan A, Gilon D, Manor O, Paltiel O. Probabilistic reasoning and clinical decision-making: do doctors overestimate diagnostic probabilities? *QJM* 2003; 96: 763-69.
- 32 Attia JR, Nair BR, Sibbritt DW, et al. Generating pre-test probabilities: a neglected area in clinical decision making. *Med J Aust* 2004; 180: 449-54.
- 33 Phelps MA, Levitt MA. Pretest probability estimates: a pitfall to the clinical utility of evidence-based medicine? *Acad Emerg Med* 2004; 11: 692-94.
- 34 Iles S, Hodges AM, Darley JR, et al. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism. *QJM* 2003; 96: 211-15.
- 35 Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med* 2002; 9: 203-08.
- 36 Body R, Carley S, Wibberley C, McDowell G, Ferguson J, Mackway-Jones K. The value of symptoms and signs in the emergent diagnosis of acute coronary syndromes. *Resuscitation* 2010; 81: 281-86.
- 37 Han JH, Lindsell CJ, Storrow AB, et al. The role of cardiac risk factor burden in diagnosing acute coronary syndromes in the emergency department setting. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 145-52.

2.3. Glossaire

the emergency department	les Urgences
missed	manqué
an infarction	un infarctus
a cardiac event	un problème cardiaque
safe	en sécurité
discharge	la sortie
a driver	un moteur/un facteur
undergo	subir
lengthy	long
an inpatient	un patient hospitalisé
sampling	le prélèvement
the onset	le début
a concern	une préoccupation
accuracy	l'exactitude
a recall	un souvenir
lead to (led, led)	conduire à
overcrowding	l'engorgement
the staff	le personnel
a cost	un coût
an outcome	une conséquence
reliable	fiable
timely	opportun/utile
chest	thoracique
a rule	une règle
intended to	conçu pour
bedside	au chevet
involve	comporter
emphasise	souligner
at least	au moins
availability	la disponibilité
meet	répondre
point-of-care	sur le lieu de soin/au chevet
angina	l'angor/l'angine de poitrine
a target	une cible
the delivery	la prestation/la délivrance
a harm	un préjudice
an attending physician	un médecin traitant
the jaw	la mâchoire
faintness	l'évanouissement/le malaise
a finding	un résultat/une conclusion
unable	incapable
unwilling	réticent

provide	fournir
pregnant	enceinte
occur	survenir
previously	précédemment
nursing	infirmier
draw (drew, drawn) blood	prélever du sang
family history	les antécédents familiaux
attendance	la présence
an endpoint	un critère/un paramètre
adverse	indésirable
adjudicate	juger
a taskforce	un groupe de travail
an assay	un test
thus	donc/du coup
width	la largeur
depth	la profondeur
an index test	un test de détermination/d'indice
a cutoff	une limite
either	soit
accord with	correspondre à/concorder avec
an outpatient	un patient en consultation externe
an acute hospital bed	un lit pour un patient gravement malade
a component	un composant
a timeframe	un calendrier
a whole	un tout
newer	plus récent
broad	large
sole	unique
a fatty acid	un acide gras
a subset	un sous-ensemble
knowledge	la connaissance
an agreement	un accord
taught	enseigné
otherwise	autrement
rule in	envisager
management	la prise en charge
the setting	le cadre
merely	simplement
require	nécessiter
yield	donner/rapporter
likely	probable
the focus	l'accent
safety	la sécurité

2.4. Questions de LCA

► Question 1

Objectif : S'assurer que l'étude a un objectif clairement défini

À propos de l'objectif de l'étude, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

Les objectifs de l'étude sont ...

- A. d'identifier un groupe de patients à risque faible de complications après douleur thoracique, pour suivi ambulatoire
- B. de comparer un protocole diagnostique à un gold standard
- C. de déterminer les facteurs de risque de complication d'une douleur thoracique
- D. de valider un protocole diagnostique accéléré composite
- E. de trouver le protocole diagnostique le plus sensible pour prédire un risque d'évènement cardiaque majeur

Réponses : A, D

MOTS CLÉS : *discharge, department, chest pain, accelerated diagnostic protocol*

L'objectif a été clairement défini : évaluer si un protocole diagnostique accéléré (PDA) prédéfini permettrait l'identification des patients se présentant aux Urgences avec une douleur thoracique pour lesquels un retour précoce à la maison ne représenterait qu'un risque limité (A vraie, C fausse).

Le protocole n'est pas comparé à un gold standard : il n'y a pas 2 groupes comparatifs (B fausse).

Le PDA est composite : score, biomarqueur et ECG (D vraie).

L'objectif est uniquement de cibler les personnes avec le risque d'évènement cardiaque majeur le moins important (E fausse).

► Question 2

Objectif : S'assurer que le design de l'étude est bien adapté à l'objectif

Au sujet du design de l'étude, quelles sont les propositions exactes?

Il s'agit d'une étude ...

- A. prospective
- B. interventionnelle
- C. de validation d'un protocole
- D. observationnelle
- E. épidémiologique cas-témoins

Réponses : A, C, D

"The ASia-Pacific Evaluation of Chest pain Trial (ASPECT) is a prospective, observational validation study."

MOTS CLÉS : *prospective, observational*

L'étude ASPECT est une étude de validation observationnelle prospective.

► Question 3

Objectif : Vérifier que la population source a été correctement choisie pour répondre aux objectifs de l'étude

Au sujet de la population source dans cette étude, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

- A.** la population source est issue de plusieurs centres
- B.** l'inclusion est faite au sein de services d'Urgence en milieu urbain
- C.** les critères de sélection sont très larges
- D.** il s'agit d'une approche pragmatique
- E.** la population source est adaptée à la population cible et aux objectifs de l'étude

Réponses : A, B, C, D, E

MOTS CLÉS : *urban, include*

Les auteurs ont choisi des patients se présentant dans les services d'Urgence urbains dans neuf pays. (A vraie)
On s'attend à ce que ces patients soient effectivement pris en charge par des services d'Urgence de proximité. (B vraie)

Approche pragmatique : se rapprocher le plus possible des conditions "réelles", ici en sélectionnant le moins possible la population source pour qu'elle soit représentative de la population cible. (C, D, E vraies)

► Question 4

Objectif : Vérifier que les critères d'inclusion retenus sont adaptés à l'objectif (biais de sélection)

Parmi ces propositions, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) au sujet des critères d'inclusion de la population étudiée ?

Les patients inclus ...

- A.** se présentent avec une douleur thoracique de plus de 5min
- B.** sont majeurs
- C.** présentent des symptômes pouvant évoquer une cause coronarienne
- D.** ont des anomalies ECG évocatrices d'une cause coronarienne à l'admission
- E.** peuvent avoir certaines anomalies à l'ECG à l'admission

Réponses : A, B, C, E

MOTS CLÉS : *segment elevation, atypical symptoms, enrolment, attendance*

Les patients inclus sont des adultes de plus de 18 ans présentant une douleur thoracique supérieure à 5 minutes accompagnée de symptômes tels qu'ils sont définis par l'AHA (A, B et C vraies).

Ont été exclus les patients présentant une élévation du segment ST, un IDM, ou des symptômes ayant une cause autre qu'un syndrome coronarien aigu (D fausse).

Ils pouvaient avoir des anomalies ECG à l'admission si on pouvait apporter la preuve que ces anomalies existaient auparavant et étaient stables : ECG précédents disponibles (E vraie).

► Question 5

Objectif : Identifier le critère d'évaluation principal

À propos du critère d'évaluation principal, quelles propositions sont exactes ?

Le critère d'évaluation principal est ...

- A. un accident cardiaque majeur survenant dans les 30 jours suivant la présentation initiale
- B. un critère composite
- C. binaire
- D. adapté à l'objectif de l'étude
- E. évalué par un comité d'adjudication

Réponses : A, B, C, D, E

"The primary endpoint is major adverse cardiac events within 30 days after initial presentation."

MOTS CLÉS : *primary, endpoint, cardiac events, procedure, cardiogenic shock, prevalent and incident acute myocardial infarction*

Le critère d'évaluation principal est un accident cardiaque majeur survenant dans les 30 jours suivant la présentation initiale (A vraie).

Mort OU arrêt cardiaque OU revascularisation en urgence, OU choc cardiogénique, etc. => Tous les événements cardiaques majeurs que l'on peut rencontrer en complication d'un premier événement coronarien (B vraie) ; il est donc pertinent et adapté à la question posée (D vraie).

On ne peut répondre que par oui/non. Ce n'est pas un critère quantitatif (résultats chiffrés, souvent exprimés en moyenne), ni de survie (résultats exprimés en courbes de survie) (C vraie).

Le fait que le critère soit composite et sujet à débat (par exemple : la mort était-elle réellement due à une cause cardiaque ?) rend nécessaire le recours à un comité d'adjudication (E vraie) objectif, non impliqué dans l'étude, pour en juger.

► Question 6

Objectif : Identifier le test à étudier

Au sujet du protocole diagnostique étudié (PDA), quelles sont les propositions exactes ?

Le PDA...

- A. est composite
- B. était déjà utilisé par certains centres mais n'était pas encore validé
- C. utilise le score TIMI, l'ECG et des biomarqueurs dosés dans le sang à 0-6h
- D. utilise des éléments qui sont largement disponibles dans tous les centres potentiellement concernés
- E. est reproductible

Réponses : A, D

MOTS CLÉS : *risk score, parameters, biomarkers, evidence*

Le PDA prédéfini dans l'étude est composite (A vraie) ; c'était une combinaison :

1. Du score de risque TIMI (thrombolyse lors de l'infarctus du myocarde) de 0, pas de nouveau changement d'ischémie à l'ECG de départ, et un panel de biomarqueurs normaux sur le lieu de soin (0-2 h après l'arrivée : C fausse). Pour que le PDA soit considéré comme négatif (et donc que le risque encouru par le patient soit considéré comme faible), il fallait que tous les paramètres soient négatifs. Le score TIMI (panel 1) pour un angor ou un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST devait être de zéro pour la somme de ses sept paramètres.

2. De l'absence de nouveaux changements d'ischémie sur l'ECG, avec la preuve que ces changements n'étaient pas préexistants sur les ECG précédents.

3. Du test d'indice des biomarqueurs sur le lieu de soin, mesuré à partir de sang total prélevé à l'arrivée et 2 h après. Le sang était immédiatement testé pour la troponine I, la créatine kinase MB, et la myoglobine.

Ses composants ont pu être utilisés dans différents contextes mais le PDA a été réfléchi et conçu par les auteurs (B fausse).

Biomarqueurs, ECG et questionnaire sont utilisés en routine et disponibles (D vraie).

La reproductibilité est la capacité, en refaisant le test, d'obtenir le même résultat. Ceci n'a pas été testé (E fausse).

► Question 7

Objectif : Identifier le test de référence et vérifier que celui-ci représente la vraie pratique (dans la mesure du possible)

Au sujet de la prise en charge standard de la population cible, quelles sont les propositions exactes ?

- A. le test de référence utilise le dosage de troponine dans le sang à l'arrivée, puis au moins 6 h après
- B. la définition de l'infarctus est décrite comme la preuve d'une nécrose et d'une ischémie myocardique (symptômes ischémiques, ECG, ou imagerie)
- C. les soins locaux se basent sur des directives internationales
- D. un maximum d'1h est recommandé pour la disponibilité du dosage de troponine
- E. des PDA existent mais nécessitent une prise en charge minimale de 6 h

Réponses : A, B, C, D, E

"A maximum of 60 min is recommended for the availability of troponin results."

"ADPs for chest pain are well established but emphasize the need to assess the patient for at least 6 h after the onset of symptoms."

MOTS CLÉS : taskforce, ischemic symptoms, require, availability, emphasize

Le test de référence basé sur les directives internationales et les soins de proximité (C vraie) :

1. Dosage de troponine dans le sang à l'arrivée, puis au moins 6 h après (A vraie). (selon les directives internationales et les soins de proximité).
2. Classification de l'infarctus myocardique aigu, basée sur les recommandations du groupe de travail mondial, nécessitant la preuve d'une nécrose du myocarde associée à la preuve d'une ischémie myocardique (symptômes ischémiques, changements sur l'ECG, ou preuve d'imagerie) : B vraie.

Un maximum de 60 minutes est recommandé pour la disponibilité des résultats de la troponine (D vraie).

Les PDA pour la douleur thoracique existent mais nécessitent d'examiner le patient durant 6 heures au moins après le déclenchement des symptômes (E vraie).

► Question 8

Objectif : Vérifier l'existence d'une évaluation indépendante du test à étudier et de l'analyse en aveugle des résultats

Parmi ces propositions, la ou lesquelles est (sont) exacte(s) ?

- A. la présence d'un accident cardiaque majeur a été jugée par des experts, qui étaient cardiologues locaux
- B. les experts avaient accès aux dosages des biomarqueurs et aux scores TIMI
- C. les cliniciens thérapeutes avaient accès aux résultats de la troponine à 0 et 2 h
- D. les cliniciens thérapeutes avaient accès aux résultats de la troponine, de la myoglobine et de la créatine kinase
- E. le critère de jugement principal a été évalué par un comité d'adjudication indépendant des cliniciens thérapeutes et des chercheurs

Réponses : A, E

"The presence of a major adverse cardiac event was adjudicated independently by local cardiologists with these reporting guidelines."

*"Cardiologists were **masked to results** of the index test biomarkers under investigation and derived TIMI score, but had knowledge of the clinical record, ECG, and serial troponin results from usual care."*

MOTS CLÉS : *clinician, masked to results, cardiologists*

La présence d'un accident cardiaque majeur a été jugée de façon indépendante par les cardiologues locaux avec ces directives pour l'établissement des rapports (A et E vraies).

Les cardiologues **n'avaient pas connaissance des résultats** des tests d'indices de biomarqueurs en cours d'évaluation ni des scores TIMI qui en découlaient, mais ils avaient connaissance du dossier médical, de l'ECG, et des résultats de la troponine dosée en série lors de soins usuels (B fausse).

Les résultats des tests d'indices de biomarqueurs effectués sur le lieu de soin étaient accessibles uniquement au personnel de recherche (C et D fausses).

► Question 9

Objectif : Identifier les principaux résultats (caractéristiques diagnostiques du test)

Concernant les résultats clés de l'étude, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

On note une ...

- A. bonne spécificité
- B. bonne valeur prédictive négative
- C. bonne sensibilité
- D. plus grande sensibilité du dosage des biomarqueurs par rapport aux autres éléments du PDA
- E. meilleure performance diagnostique quand tous les éléments du PDA sont pris en compte

Réponses : B, C, E

"Table 4 shows the statistical analysis of the ADP and its parameters for the prediction of a major adverse cardiac event by day 30. The ADP has a very high sensitivity and a negative predictive value."

MOTS CLÉS : *parameters, sensitivity, predictive*

La spécificité est de seulement 11 % (A fausse).

Le tableau 4 montre l'analyse statistique du PDA et ses paramètres pour la prédiction d'un accident cardiaque majeur jusqu'au jour 30. Le PDA a une sensibilité très élevée et une valeur prédictive négative (B et C vraies).

L'élément le plus sensible est le score TIMI (D fausse).

Le PDA est plus sensible que chacun de ses composants (E vraie).

► Question 10

Objectif : Savoir apprécier la reproductibilité de l'étude

Parmi ces propositions, lesquelles nous assurent que l'étude pourra être reproduite à l'identique dans d'autres centres ?

- A. les modalités de réalisation sont standardisées
- B. les tests utilisés sont largement disponibles dans les centres prenant en charge des douleurs thoraciques
- C. les critères d'inclusion sont larges
- D. les critères de positivité/négativité du test sont définis clairement
- E. on ne retrouve pas de différence significative entre les résultats des différents centres ayant participé à l'étude

Réponses : A, B, C, D

MOTS CLÉS : *specificity, reoccur, cut-off*

Chaque test est clairement défini avec des limites et des points de rupture prédéfinis. La spécificité est élevée. Par conséquent, on peut s'attendre à obtenir le même résultat si le test est effectué sur une population similaire (A, B et D vraies).

Les critères d'inclusion sont larges, ce qui laisse supposer que l'étude est applicable à d'autres populations (C vraie).

Nous n'avons pas de résultats par centre nous assurant l'homogénéité des résultats qui serait en faveur d'une bonne reproductibilité, c'est-à-dire des résultats non centre-dépendants (E fausse).

► Question 11

Objectif : Savoir reconnaître les points forts de l'étude

Quels sont les points forts (*strengths*) de l'étude ?

- A. la validation prospective du PDA
- B. la bonne pertinence clinique
- C. la bonne spécificité et sensibilité du test
- D. la bonne valeur prédictive négative du test
- E. une meilleure détection des patients à haut risque de complication

Réponses : A, B, D

"Findings from this study[...]validated that a 2-h accelerated diagnostic protocol, with use of point-of-care biomarkers, ECG, and TIMI score, can safely identify patients at very low short-term risk of a major adverse cardiac event (panel 2)."

MOTS CLÉS : *finding, outpatient, provide, reassurance*

Les résultats de cette étude ont validé le fait qu'un protocole diagnostique accéléré de 2 h, avec l'utilisation de biomarqueurs sur le lieu de soin, de l'ECG, et du score TIMI, permet d'identifier en sécurité les patients qui présentent un risque très faible, à court terme, d'accident cardiaque majeur (panel 2).

La validation d'un test par une démarche prospective est plus solide qu'une analyse rétrospective (A vraie).

Les implications cliniques sont fortes. L'identification d'environ 10 % des patients qui peuvent être réorientés en consultation externe, dans un grand groupe de patients, pourrait permettre de réduire l'engorgement des hôpitaux et des services d'Urgence, et de fournir aux patients un réconfort plus précoce ainsi qu'un meilleur confort (B vraie).

Seule la sensibilité est bonne (C fausse).

La VPN = 99.1 % est excellente (D vraie).

Attention : le PDA doit être négatif pour être pris en compte (permettre une prise en charge ambulatoire). Sa positivité ne doit pas influencer la prise en charge, et la gravité de la situation doit être considérée de manière standard (E fausse).

► Question 12

Objectif : Savoir reconnaître les points faibles de l'étude

Parmi les propositions suivantes, lesquelles constituent les points faibles de cette étude ?

- A. il n'y a pas de définition consensuelle d'un patient à risque faible pour des syndromes coronariens aigus
- B. les patients qui se présentent à un service d'Urgence sont souvent évalués d'abord par le personnel débutant
- C. les patients qui se présentaient avec des symptômes atypiques étaient exclus
- D. il s'agit d'une étude observationnelle
- E. le test étudié présente une faible spécificité

Réponses : A, C, D

"There is no universally accepted definition of a low-risk patient for acute coronary syndromes."

"Patients presenting to an emergency department are often initially assessed by junior staff, and evidence shows that traditionally taught clinical variables and risk factors are poor predictors of acute coronary syndromes in an undifferentiated population in these clinics."

MOTS CLÉS : applicability, observational study, interventional study

Il n'y a pas de définition acceptée de façon universelle d'un patient à risque faible pour des syndromes coronariens aigus, ce qui limite l'interprétation de la probabilité post-test. (A vraie).

Les patients qui se présentent à un service d'Urgence sont souvent évalués d'abord par le personnel débutant. Les scores sont destinés aux professionnels, quelle que soit leur expérience. L'étude se veut pragmatique (B fausse).

Les patients qui se présentaient avec des symptômes atypiques étaient exclus. C'est pourquoi l'applicabilité du PDA se limite à la cohorte de patients sélectionnés avec une douleur thoracique (ou un inconfort) qui suggérerait des syndromes coronariens aigus, et pour lesquels le médecin de garde prévoyait de rechercher ces syndromes (C vraie).

C'est une étude observationnelle et non interventionnelle (D vraie).

La faible spécificité du test n'est pas réellement une limite de l'étude. Le test répond tout de même à l'objectif de l'étude : trouver un test assez sensible pour identifier de manière sûre les patients les moins à risque. Si on voulait que ce test guide la prise en charge en dehors de ce cadre (notamment en étant un indicateur de gravité), il devrait alors être plus spécifique (E fausse).

► Question 13

Objectif : Identifier les implications de cette étude (pour les patients, les services de santé et le service public)

Au sujet des implications des résultats de cette étude pour les services de santé, quelles sont les propositions exactes ?

Cette étude permet ...

- A. aux patients à faible risque de passer de 1-2 jour(s) d'hospitalisation à 3-4h
- B. une diminution des coûts de santé
- C. la libération de lits pour éviter la surcharge des Urgences
- D. aux médecins de mieux prendre en charge les patients gravement malades
- E. d'identifier les patients à haut risque pour prise en charge dans des unités de soins intensifs

Réponses : A, B, C

MOTS CLÉS : hospital attendance

Dans cette étude, les patients qui ont été identifiés comme présentant un risque faible étaient présents à l'hôpital depuis environ 1-2 jours. Ces patients pouvaient potentiellement être renvoyés chez eux dans les 3-4 heures après l'arrivée (A vraie) si le suivi pouvait être effectué en consultation externe. L'accroissement de la demande pour des lits réservés à des patients gravement malades est un défi clé pour les services de santé modernes (B, C vraies).

Ce n'est pas parce qu'on gère mieux les patients à faible risque qu'on gère mieux les plus graves (D fausse).

L'objectif est uniquement d'identifier les patients à faible risque d'événement grave, pouvant avoir un suivi en ambulatoire ; le PDA n'a pas été conçu pour identifier les patients à haut risque (E fausse).

► **Question 14**

Objectif : Vérifier la conclusion et/ou les recommandations

Au sujet de la conclusion des auteurs, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

- A.** le test n'est pas assez spécifique pour identifier un plus grand nombre de patients
- B.** le test permet d'identifier des patients pouvant être suivis en ambulatoire tout en assurant leur sécurité
- C.** chaque composant du test peut être utilisé pour identifier sensiblement les patients à faible risque
- D.** il serait judicieux de tester le PDA avec une étude interventionnelle diagnostique
- E.** un seul biomarqueur dans le PDA serait suffisant

Réponses : A, B, D, E

MOTS CLÉS : *research, significant, timeframe*

À cause de la faible spécificité de leurs résultats, les auteurs suggèrent que les futures recherches se concentrent sur des méthodes pour identifier une proportion plus importante de patients qui pourraient être renvoyés chez eux plus tôt sans pour autant risquer un accident cardiaque majeur (A vraie).

Le test est assez sensible pour identifier les patients pouvant être suivis en ambulatoire (B vraie).

Chaque composant du PDA isolé n'est pas assez sensible, tous les éléments doivent être pris simultanément en compte (C fausse).

Une étude interventionnelle diagnostique serait de plus haut niveau de preuve pour confirmer ces résultats (D vraie).

La troponine comme unique biomarqueur, en addition de l'ECG et du TIMI, permettrait au PDA d'être très sensible (E vraie).

Études épidémiologiques

Epidemiological studies

3.1. Grille de lecture : études épidémiologiques

SECTION	ON CHERCHE	LES MOTS ET PHRASES CLÉS POUR TROUVER L'INFORMATION
1. Titre – Title	<i>Le type d'étude</i> <i>L'évolution dans le temps</i> <i>L'objectif</i>	transversal, case-control, cohort prospective, retrospective risk, incidence, risk or prognostic factors, beneficial or harmful effect, link or relationship, association, outcomes
2a. Introduction – Introduction	<i>La raison pour laquelle cette étude est importante</i> <i>Ce qu'on sait (veut savoir) aujourd'hui</i> <i>L'importance du problème</i> <i>L'explication du raisonnement</i>	prevalence (a rare or a common disease) common cause of illness, morbidity, disability (handicap), death, mortality
2b. Objectif(s) – Objective(s)	<i>L'hypothèse à tester</i>	assess, evaluate (<i>évaluer</i>) aim (at / to) (<i>avoir comme objectif de</i>) (in order, so as) to show (<i>pour démontrer</i>) This study evaluated, assessed, studied, explored, investigated... We performed, carried out (<i>réaliser</i>), conducted (<i>mener</i>) this study to show ... This study aims to test, at testing ... <i>Notre objectif est de tester</i>
3a. Méthodes – Methods	<i>Si le design choisi est approprié pour répondre à la question scientifique</i>	
3b. Participants et lieux – Participants and setting Biais de sélection – Selection bias	<i>Si la sélection des participants (cohorte, cas ou contrôles) a été correctement effectuée</i> <i>Les critères d'inclusion/exclusion</i> <i>Le nombre de participants, leur démographie (âge, sexe, caractéristiques physiques, cliniques, biologiques ou génétiques, qui décrivent le type de maladie et sa sévérité), leur exposition à un facteur de risque</i> <i>La zone géographique, le nombre et le type de centres où les données ont été recueillies</i> <i>La séquence temporelle</i> <i>Les sources et les méthodes de sélection des participants, cas ou contrôles représentatifs de la population source/cible</i>	eligible, selected, chosen, suitable (<i>adéquat</i>) / excluded, ineligible We planned to select, include, randomize... The source population included... matched cases (<i>les cas appariés</i>) aged mild (<i>léger</i>), moderate, severe diagnosis, treatment of ... teaching hospital, inpatient (<i>en hospitalisation</i>), outpatient clinic (<i>en externe</i>), city, country, single center, multicenter hours, days, weeks, months, years (time of exposure that precedes the outcome) registry, drug plan, social security database

3c. Interventions Biais de classement – Classification bias	<i>Le traitement, l'intervention ou le facteur étudié(e)</i> <i>Les modalités d'administration</i> <i>La façon dont ces facteurs ont été mesurés</i>	Participants who took / were prescribed / received X, who underwent (<i>subir</i>), who live, who work, etc. validated questionnaire, biological dosage, clinical or radiological measures long-term, short-term, cumulative exposure
3d. Le critère de jugement (ou la maladie étudiée) Biais de sélection – Selection bias	<i>Si la mesure des critères de jugement principaux et secondaires a été définie selon les critères reconnus et recueillie de façon similaire chez les sujets exposés et non-exposés (témoins)</i>	Primary outcome or secondary outcome was assessed with ... subjective or objective measures
3e. Taille de l'échantillon – Sample size	<i>Si la taille de l'échantillon a été correctement déterminée</i> <i>Si l'échantillon est assez grand pour montrer une différence significative</i>	sample size number of participants needed to identify
3. Les facteurs de confusion – Potential confounders	<i>Si tous les facteurs de confusion potentiels ont été recueillis dans l'étude</i>	matched cases (<i>les cas appariés</i>) covariates confounders comorbid factors Techniques to correct, control or adjust for confounding factors: e.g. modelling, stratified, regression, or sensitivity analysis
4. Résultats – Results 4a. Description des patients inclus dans l'étude – Description of patients actually involved in the study	<i>Pour chaque groupe, le nombre de participants, qui ont été répartis au hasard, qui ont reçu le traitement expérimental, chez qui le critère de jugement principal a été analysé</i> <i>Pour chaque groupe, le nombre et les raisons des abandons et des exclusions après la randomisation</i>	In this study, we identified x people or cases potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completed follow-up, and analysed For each group, x patients dropped out (<i>abandonner</i>) or were lost to follow-up, died, withdrew from the study because ... A total of x patients were included x patients met (<i>remplir</i>) all criteria x patients participated in this study x patients were excluded for not meeting inclusion criteria We (this study) report(s) on data, experience years, patients x cases were selected Data was/were missing (<i>manquer</i>) for x cases
4b. Critères de jugement – Outcomes	<i>Pour chaque critère de jugement principal et secondaire :</i> <ul style="list-style-type: none"> • le résultat pour chaque groupe • l'évaluation de l'effet estimé et son degré de précision (ex. un intervalle de confiance de 95%) • les analyses multivariées 	We analyzed x cases The overall incidence was higher or lower than ... The mean change from baseline was ... An increased or excess exposure concerned/was related to... We found a significant interaction/relationship between... The risk increased/decreased with... Further adjustment, multivariate analysis (regression analysis or Cox model)

<p>5. Discussion – Discussion</p>	<p><i>Les limitations et forces de l'essai</i> <i>Les sources de biais potentiels, les imprécisions et éventuellement la multiplicité des analyses</i> <i>Le caractère généralisable (validité externe et adaptabilité)</i> <i>Si l'interprétation des résultats est cohérente</i> <i>La prise en compte d'autres éléments pertinents</i></p>	<p>This study was limited by ... An added value, strength of this study was ... The implications of this study for clinicians, policy-makers, etc. are ... The population was representative of ... These results clearly indicate, suggest, imply... The authors suggest changes in patient management or treatment, based on the results</p>
<p>6. Conflits d'intérêt – Conflicts of interest</p>	<p><i>Qui sont les auteurs</i> <i>Qui a financé ou apporté son aide logistique</i> <i>Le rôle des bailleurs de fonds</i> <i>À qui appartient le journal</i> <i>Qui a rédigé (rédacteur médical) ou fait la traduction (traducteur)</i></p>	<p>This study was funded by ... X funded this study</p> <p>We would like to thank (name) for medical writing support We would like to thank (name) for editing support</p>



Page 1 of 10

Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study



Sophie Billioti de Gage *PhD student*¹, Yola Moride *professor*^{2,3}, Thierry Ducruet *researcher*², Tobias Kurth *director of research*^{4,5}, Hélène Verdoux *professor*^{1,6}, Marie Tournier *associate professor*^{1,6}, Antoine Pariente *associate professor*¹, Bernard B  gaud *professor*¹

¹INSERM, U657-Pharmacoepidemiology, Université de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France; ²Research Center, University of Montreal Hospital Center, Montreal, Canada; ³Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Canada; ⁴InsERM Research Center for Epidemiology and Biostatistics, U897-Team Neuroepidemiology, F-33000 Bordeaux, France; ⁵University of Bordeaux, College of Health Sciences, F-33000 Bordeaux, France; ⁶Centre Hospitalier Charles Perrens, F-33000 Bordeaux, France

Dementia is currently the main cause of dependency in older people and a major public health concern affecting about 36 million people worldwide.¹ Because of population growth and demographic ageing, this number is expected to double every 20 years and to reach 115 million in 2050,² resulting in tragic human consequences and social costs.²⁻⁴ As there are no effective treatments, the search for putative modifying factors remains a priority. Several studies have shown that benzodiazepine use could be one of these.⁵⁻⁹ This class of drugs is mainly used to treat anxiety or insomnia.¹⁰ Prevalence of use among elderly patients is consistently high in developed countries and ranges from 7% to 43%.¹¹⁻¹⁴ International guidelines¹⁰ recommend short term use, mainly because of withdrawal symptoms that make discontinuation problematic. Although the long term effectiveness of benzodiazepines remains unproved for insomnia¹⁵⁻¹⁸ and questionable for anxiety,¹⁵ their use is predominantly chronic in older people.^{19, 20}

While the acute deleterious effects of benzodiazepines on memory and cognition are well documented,²¹⁻²⁴ the possibility of an increased risk of dementia is still a matter of debate. The frequency of symptoms highly correlated with prescription of benzodiazepines (anxiety, insomnia, and depressive disorders) increases in the years before a diagnosis of dementia.²⁵⁻²⁸ Hence, benzodiazepines might not cause the disease but rather be prescribed to treat its prodromes. Adjustment for such a reverse causality bias is not easy in observational studies as prodromes are often not recorded as such. It might consist in the demonstration of a 'delayed risk' or in the censoring of information on exposures started during the suspected prodromal

Correspondence to: S Billioti de Gage sophie.billioti-de-gage@u-bordeaux.fr

Copyright © 2014 British Medical Journal. Reprinted with the permission from British Medical Journal.

phase. Moreover, few studies published on the topic have had sufficient power to investigate a cumulative dose relation, which is a **compelling** argument in the assessment of a potentially drug induced outcome.

We evaluated the association between past benzodiazepine use and the risk of Alzheimer's disease using an administrative claims database with a long follow-up period and investigated the potential dose-effect relation.

Methods

Study design and setting

We carried out a case-control study among older people (age >66) living in the community in the province of Quebec (Canada) and who were members of the public drug plan from 1 January 2000 to 31 December 2009. In Quebec, nearly all older people (about 98%) are covered by the drug plan. Data sources for the study consisted of the prescription and medical services recorded in an administrative claims database (RAMQ). The source population included random samples of 38 741 people with a diagnosis or treatment (such as cholinesterase inhibitors or memantine) related to dementia for cases and 86 259 people without these conditions for controls.

Selection of cases and controls

People were eligible for inclusion as cases for the study if they met the following criteria: a first diagnosis (index date) of Alzheimer's disease (ICD-9 (international classification of disease, ninth revision) 331.0) recorded during the study period without any record of another type of dementia at the index date or before; absence of any anti-dementia treatment before index date; and at least six years of follow-up before the index date. Each person with dementia (case) was matched on sex, age group (70-74, 75-79, 80-84, or ≥85), and duration of follow-up (6, 7, 8, 9, or 10 years) at the index date with four controls by using an incidence density sampling strategy.

Exposure assessment

Benzodiazepine use was assessed with dispensation claims recorded in the RAMQ database. We considered all benzodiazepines included in the RAMQ list of reimbursed drugs during the study period (table 1). Treatments initiated less than five years before the index date were not considered as this could **convey** a reverse causality bias. Therefore, exposure was **ascertained** in a time window ranging from five to 10 years (maximum duration of follow-up) before the index date.

Exposure was described according to three criteria:

- Ever use: at least one claim for a benzodiazepine during the above defined time window
- Cumulative dose: in the absence of an **indisputable** hypothesis about the pathophysiological mechanism possibly involved, we used the cumulative dose as it combined both the duration of treatment and the **somewhat** variable daily dose. For each person and each product, we computed the cumulative dose used during the study time window and converted it into a number of prescribed daily doses (PDDs) by dividing it by the **average** daily dose for this product in the source cohort.²⁹ Therefore, one PDD corresponded to an average one day exposure. Three cumulative dose categories were considered:
1-90 PDDs—that is, cumulative exposure ≤3 months
91-180 PDDs—3-6 months
>180 PDDs—>6 months (long term users)

- Drug elimination half life: people were categorised as users of short (<20 hours) or long acting benzodiazepines. When different molecules were used by the same person, the longer half life was **retained** (table 1).

People without any claim for benzodiazepines during the study time window were categorised as non-users and served as reference for the analyses.

To conduct a sensitivity analysis, we pushed the index date back one year to take into account a potential delay between the **onset** of disease and the recording of diagnosis in the RAMQ database. The exposure time window then became the period between 6 and 10 years **prior** to diagnosis (index date).

Potential confounders

Covariates other than those used for matching cases and controls—that is, sex, age, duration of follow-up—were measured during the same time window as exposure to benzodiazepines (between five and up to 10 years before the index date in the **main** analysis and between six and up to 10 years before this date in the sensitivity analysis). Potential confounders³⁰⁻³³ included high blood pressure (diagnosis based on ICD-9 codes 401.0, 401.1, 401.9, 402.0, 402.1, 402.9, 403.0, 403.1, 403.9, 404.0, 404.1, and 404.9 or use of antihypertensive drugs), myocardial **infarction** (ICD-9 codes 410, 412), **stroke** (ICD-9 codes 431, 432.0, 432.1, 432.9, 436, 437), use of platelet inhibitors or oral anticoagulants, hypercholesterolaemia (ICD-9 codes 272.0 or use of lipid lowering drugs), **diabetes mellitus** (ICD-9 codes 250 or use of antidiabetic drugs), anxiety (ICD-9 codes 300.0, 300.2, 300.3), depression (ICD-9 codes 296.2, 296.3, 300.4, 311), and insomnia (ICD-9 codes 307.4, 327.3, 327.4, 780.5). Other diagnoses included those of the Charlson comorbidity index³⁴ validated for administrative claim databases³⁵: chronic pulmonary disease, rheumatic disease, peptic ulcer, hemiplegia or paraplegia, renal disease, malignancy or metastatic solid tumour, **liver** disease, and AIDS/HIV. We created a **broad** category of "comorbidity" that included patients with **at least** one diagnostic claim for the **above** diagnoses.

Statistical analysis

Characteristics of cases and controls were described with numbers and percentages. We assessed the association between Alzheimer's disease and benzodiazepine exposure through multivariable conditional logistic regression analysis, the diagnosis of Alzheimer's disease being the dependent variable and benzodiazepine use the main independent variable. Models were adjusted for the covariates listed above. At first, we did not include depression, anxiety, and insomnia in the models as the nature of their association with dementia (risk factor or prodrome) is debated,³⁶⁻⁴² and their a priori strong correlation with benzodiazepine exposure^{33, 44} could result in an overadjustment (model 1). Subsequently we added them into the models if they did not interact with exposure (model 2). To test for significant effect modification, we used the **likelihood** ratio test contrasting the main model to a model including appropriate interaction terms.

Analyses were conducted with the SAS **statistical** package (SAS 9.3 for Windows). All reported P values are **two tailed**, with P<0.05 defining significance.

Results

Study population

We identified 1796 people as cases (figure 1) and matched them with 7184 controls, both groups being followed up for at least six years before the index date.

Main analysis

During the study period, 894 people with Alzheimer's disease (49.8%) and 2873 controls (40.0%) had ever used benzodiazepines; the treatment was still active at the date of the diagnosis of dementia in 64.8% of cases and 60.6% of controls. The proportion of cumulative exposures of six or fewer months (that is, ≤ 180 prescribed daily doses (PDDs)) did not substantially differ between the groups. Conversely, long term use (that is, >180 PDDs or cumulative exposure over six months) was markedly more common among people with Alzheimer's disease (32.9%) than controls (21.8%). The excess of benzodiazepine use in cases concerned products with both short (32.6% v 27.8%) and long half life (17.2% v 12.2%). A history of myocardial infarction was less common among people with Alzheimer's disease than controls (3.4% v 4.6%). The opposite was found for stroke (7.0% v 5.8%), hypercholesterolaemia (20.9% v 16.5%), and anxiety (21.4% v 15.1%). No difference was observed for the other covariates (table 2).

Use of benzodiazepines at any time was significantly associated with an increased risk of Alzheimer's disease (adjusted odds ratio 1.51, 95% confidence interval 1.36 to 1.69). No difference was found for cumulative exposures of up to three months—that is, 1–90 PDDs (1.09, 0.92 to 1.28). For longer uses, the risk increased with cumulative exposure: 1.32 (1.01 to 1.74) for three to six months (91–180 PDDs) and 1.84 (1.62 to 2.08) for more than six months (>180 PDDs) (table 3). The association with Alzheimer's disease was stronger for long acting benzodiazepines (1.70, 1.46 to 1.98) than for short acting ones (1.43, 1.27 to 1.61) (table 3).

We found no significant interaction for anxiety ($P=0.48$), depression ($P=0.75$), or insomnia ($P=0.99$). Further adjustment on these variables did not markedly alter the results (table 3).

Sensitivity analysis

When we pushed the index date back one year (excluding information on benzodiazepine use during the six years before the index date), the association between benzodiazepines and Alzheimer's disease remained unchanged, whatever the classification of exposure. Adjusted odds ratios were 1.50 (95% confidence interval 1.35 to 1.68) for ever use, 1.11 (0.94 to 1.30) for up to three months' use; 1.56 (1.21 to 2.01) for three to six months' use; and 1.79 (1.58 to 2.04) for more than six months' exposure. Again, further adjustment on anxiety, depression, and insomnia did not change the conclusions.

Discussion

This case-control study based on 8980 individuals representative of elderly people living in the community in Quebec showed that the risk of Alzheimer's disease was increased by 43–51% among those who had used benzodiazepines in the past. Risk increased with density of exposure and when long acting benzodiazepines were used. Further adjustment on symptoms thought to be potential prodromes for dementia—such as depression, anxiety, or sleep disorders—did not meaningfully alter the results.

Comparison with other studies

Our findings are congruent with those of five previous studies,^{5,9} two of which explored the modifying effect of the dose used.^{5,6} In four studies, the role of a putative protopathic bias could not be ruled out because an insufficient duration of follow-up^{5,7}; a lack of statistical power in subgroup analyses⁸; and no consideration of the most relevant time window for exposure and ascertainment of confounders.⁶ The most recent study found a similar 50% increased risk within the 15 years after the start of benzodiazepine use (average length of follow-up 6.2 years).⁹ This excess risk was delayed and thus not indicative of a reverse causality bias. Another study found a positive association, though lacked significance because of its limited sample size.⁴⁵ The earliest work observed a paradoxical protective effect of benzodiazepines, which could be partly explained by the misclassification of past users as a part of the reference group.⁴⁶

Strengths and limitations

Our study was designed specifically to reduce the possibility of reverse causation bias and to provide additional arguments linking benzodiazepine use with Alzheimer's disease, such as a dose-effect relation.

Firstly, we assessed benzodiazepine treatments initiated more than five years (six years in the sensitivity analysis) before the diagnosis of Alzheimer's disease, a period when prescriptions were less likely to be motivated by the prodromes of the disease. This allowed better control for reverse causation bias, as did further adjustment on anxiety, depression, and insomnia, which did not alter the strength or the significance of the association.

A second added value of our study was the exploration of a possible dose-effect relation, a criterion necessary to establish robust links between benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease.⁴⁷ The risk associated with the lowest cumulative levels of exposure (<90 prescribed daily doses (PDDs)) did not differ from that seen in controls, while the risk was increased by 32% and 84% for 91–180 PDDs and >180 PDDs, respectively. The higher odds ratio associated with long acting benzodiazepines (half life ≥ 20 hours) also argues in favour of a dose-response effect. Indeed, unlike products with short half lives, these molecules used daily result in more or less constant blood and brain active concentrations.

Finally, our study population was representative of older people of Quebec, which makes the findings generalisable.

The limitations of the study are shared with other studies that use claims databases without direct access to patients. As case ascertainment was based on diagnoses recorded in claims data, misclassification was possible, even if diagnoses were always made by a physician (general practitioner, neurologist, internist, or geriatrician). Similarly, there could have been a delay between the actual date of onset of Alzheimer's disease and the date of its recording (index date for our study).

In the Quebec public drug plan, treatments with cholinesterase inhibitors are reimbursed only for patients having a mini-mental state examination score⁴⁸ ranging between 10 and 26 at initiation. Furthermore, maintenance of reimbursement after a course of treatment of six months requires both an absence of notable worsening and an improvement in at least one cognitive function. These criteria, fulfilled in 72% of patients with Alzheimer's disease in this study, clearly imply the repeated use of validated diagnostic tools. For this reason, diagnostic misclassification was unlikely to be a major concern. Moreover, misclassification of some unaffected people as cases and some cases as controls would reduce the exposure difference between the groups, making the estimates more conservative.

In regard to a possible delay in recording a diagnosis of Alzheimer's disease, one should note that pushing back the index date by one year in the sensitivity analysis did not alter the results.

It could also be argued that benzodiazepine use might confound the clinical diagnosis of dementia by impairing cognitive functions. This seems unlikely as odds ratios in those who used benzodiazepines for more than six months were 1.72 (95% confidence interval 1.51 to 1.97) and 2.51 (1.97 to 3.20) for treatments still underway at the date of diagnosis or discontinued for at least one year before, respectively.

We compared exposure on the basis of information recorded in the database without the possibility of ascertaining whether the dates of benzodiazepine claims corresponded to their actual consumption. Nevertheless, the excess risk found in our study concerned only long term treatments that required multiple refilled prescriptions, which does not support non-compliance. Therefore, observed long lasting uses were likely to correspond to actual exposures.

Neuropsychiatric symptoms used for adjustment—such as anxiety, depression, and sleep disorders—could have been under-reported if they were not considered by the physician as a main diagnosis. This limitation, which is common to other databases widely used in pharmacoepidemiology, could be deleterious only if it is notable and not balanced across the groups. Moreover, in our study sample, anxiety was recorded in 21.4% of cases and 15.1% of controls; for depression, percentages were 2.9% and 2.4%, respectively. These figures do not seem to depart markedly from prevalences found in the literature for people aged >65.^{49 50}

The RAMQ database does not contain information on socioeconomic status, education level, smoking habits, or alcohol consumption. Smoking and alcohol consumption are known to be associated with benzodiazepine use but not a priori with Alzheimer type dementia, even if chronic wine consumption has been claimed to be a protective factor.⁵¹ The effect of not adjusting for these factors was likely to be conservative as benzodiazepine use is thought to be higher in regular wine and alcohol consumers.⁵² Socioeconomic and educational levels have been shown to be inversely correlated with the risk of presenting with dementia,^{53 54} and thus lack of adjustment for these factors could result in bias. Their association with benzodiazepine use, however, remains unclear as it has been reported as absent,⁴⁴ positive,⁵⁵ or negative.^{56 57}

Finally, we cannot rule out alternative hypotheses. For example, anxiety and sleep disorders, two of the main indications for benzodiazepines, could be associated with early β amyloid lesions in brain,^{42 58} and persistent mid-life anxiety could be associated with a greater risk of dementia in older people.⁴⁰ Therefore, benzodiazepine use might be an early marker of a condition associated with an increased risk of dementia and not the cause.

Biological plausibility

The deleterious effects of benzodiazepines on memory are well documented.^{22 23} No univocal pathophysiological mechanism, however, can be reasonably advanced to explain an increased risk of dementia. Recently, a systematic review underlined that benzodiazepine use induces both non-amnesic and amnesic mild cognitive impairment⁵⁹; a faster progression of Alzheimer's disease being observed in the latter form.^{60 61} Chronic administration of benzodiazepines also induces a down-regulation of their binding receptors,⁶² and a reduction in

the number of these receptors seems to be correlated with cognitive decline.⁶³

Under a causal assumption, the most plausible hypothesis would be the limitation in cognitive reserve capacity⁶⁴ induced by the long term use of benzodiazepines, which might reduce a person's ability to cope with early phase brain lesions by soliciting accessory neuronal networks. A unique approach to further investigation of causality would be, if feasible, to turn to experimental animal models in an attempt to identify a possible biological mechanism.

Implications for clinical practice and public health

Benzodiazepines are indisputably valuable tools for managing anxiety disorders and transient insomnia. As stated in international guidelines, however, treatments should be of short duration and not exceed three months.

Our study reinforces the suspicion of an increased risk of Alzheimer type dementia among benzodiazepine users, particularly long term users, and provides arguments for carefully evaluating the indications for use of this drug class. Our findings are of major importance for public health, especially considering the prevalence and chronicity of benzodiazepine use in older people and the high and increasing incidence of dementia in developed countries. In such conditions, a risk increased by 43-51% in users would generate a huge number of excess cases, even in countries where the prevalence of use of these drugs is not high.

To date, no preventive or curative treatment has been shown to be satisfactorily effective in Alzheimer's disease. For this reason, the search for putative alterable risk factors should be prioritised. Long term use of benzodiazepines and related drugs (such as other anxiolytics and hypnotics) could be a candidate because their association with Alzheimer's disease is at least plausible and this factor is typically alterable as only use over three months (that is, outside international recommendations and without a priori therapeutic justification) seems to be associated with an excess risk. This putative impact, added to other adverse consequences such as fractures related to falls,⁶⁵ should be seriously considered by regulatory agencies and prescribers. In view of the evidence, it is now crucial to encourage physicians to carefully balance the benefits and risks when initiating or renewing a treatment with benzodiazepines and related products in older patients. Despite the lack of data in younger adults, the precautionary principle would also support extending that recommendation to them.

Unanswered questions and future research

Experimental animal or cellular models are needed to help in identifying a possible biological mechanism linking benzodiazepines with risk of Alzheimer's disease. Studies based on a long follow-up—that is, at least 20-30 years—would make it possible to evaluate the risk of long term use of benzodiazepines in younger adults and to better assess the exact role of anxiety, sleep disorders, and depression as putative early risk factors of future dementia.

Contributors: SB, BB, YM, AP, HV, and TK contributed to the conception and design of the study. TD and YM contributed to data acquisition. SB and TD did the statistical analyses. All authors contributed to interpretation of the results. SB and BB drafted the manuscript. All authors critically revised the manuscript for important intellectual content. SB and TD had full access to all of the study data and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. TK

RESEARCH

What is already known on this topic

In developed countries benzodiazepine use remains highly prevalent and is often chronic in older people despite the recommendations. Although an increased risk of dementia has been identified in benzodiazepine users, the nature of this association, whether causal or not, remains unclear.

What this study adds

There is a dose-effect relation between benzodiazepine use and increased risk of Alzheimer's disease in older people treated previously for more than three months, with the risk being higher for long acting formulations.

Whether causal or not, the nature of the link cannot be definitively established: benzodiazepine use might also be an early marker of a condition associated with an increased risk of dementia.

Benzodiazepine prescription in older people should comply with good practice guidelines—that is, the shortest duration with a preference for formulations with a short half life.

and BB supervised the study. All the authors made a significant contribution to the research and the development of the manuscript and approved the final version for publication. SB and BB are guarantors. Funding: This research was conducted by the INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) and University of Bordeaux. Additional support was provided by unconditional grants from IRESP (Institut de Recherche en Santé Publique); the French Ministry of Health (Direction Générale de la Santé); and the Funding Agency for Health Research of Quebec (Fonds de la Recherche en Santé du Québec, FRSQ).

Competing interests: All authors have completed the Unified Competing Interest form at http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare that TK has received investigator-initiated research funding from the French National Research Agency and the US National Institutes of Health within the past two years and honorariums from *BMJ* and *Cephalgia* for editorial services; MT received honorariums as a speaker from Astra Zeneca, BMS, and Janssen; AP participated in studies conducted by the Clinical Research Center of the Bordeaux Teaching Hospital and funded by Novartis, Sanofi-Aventis, Lundbeck, and Vivatex, none of which were related to the present study.

Ethical approval: Protocol was approved by the research ethics committee of the Research Center of the University of Montreal Hospital Center (CRCHUM).

Data sharing: No additional data available.

Transparency declaration: SB and BB affirm that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned have been explained.

- 1 World Alzheimer Report 2009. Alzheimer Disease International, 2009.
- 2 Dementia: a public health priority. World Health Organization, 2012.
- 3 Leicht H, Heinrich S, Heider D, Bachmann C, Bickel H, van den Bussche H, et al. Net costs of dementia by disease stage. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:384-95.
- 4 Fineberg NA, Haddad PM, Carpenter L, Gannon B, Sharpe R, Young AH, et al. The size, burden and cost of disorders of the brain in the UK. *J Psychopharmacol* 2013;27:761-70.
- 5 Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:614-20.
- 6 Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:151-9.
- 7 Lagnaoui R, Begaud B, Moore N, Chastlerie A, Fourrier A, Letenneur L, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol* 2002;55:314-8.
- 8 Galtcher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health* 2012;66:869-73.
- 9 Billoti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Darigues JF, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e8231.
- 10 European Medicines Agency. Summary of product characteristics for benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics. EMA, 1994.
- 11 Donoghue J, Lader M. Usage of benzodiazepines. A review. *Int J Psychiatry in Clin Pract* 2010;14:78-87.
- 12 Dell'Osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry* 2013;28:7-20.
- 13 Cheng JS, Huang WF, Lin KM, Shih YT. Characteristics associated with benzodiazepine usage in elderly outpatients in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:618-24.
- 14 Paulose-Ram R, Salarni MA, Jonas BS, Gu Q, Orwig D. Trends in psychotropic medication use among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:560-70.

- 15 Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? *Adv Pharmacol Sci* 2012;2012:416864.
- 16 Poyares D, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Chronic benzodiazepine usage and withdrawal in insomnia patients. *J Psychiatr Res* 2004;38:327-34.
- 17 Monane M, Glynn RJ, Avorn J. The impact of sedative-hypnotic use on sleep symptoms in elderly nursing home residents. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:83-92.
- 18 Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SC, Woods B, Little S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med* 2003;33:1223-37.
- 19 Neutel CI. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:189-97.
- 20 Egan M, Moride Y, Wolfson C, Monette J. Long-term continuous use of benzodiazepines by older adults in Quebec: prevalence, incidence and risk factors. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:811-6.
- 21 Lister PG. The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neurosci Biobehav Rev* 1985;9:87-94.
- 22 Ghoneim MM, Mowalid SP. Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology* 1990;72:926-38.
- 23 Curran HV. Tranquillising memories: a review of the effects of benzodiazepines on human memory. *Biol Psychol* 1986;23:179-213.
- 24 Bullett-Jerrott SE, Stewart SH. Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des* 2002;8:45-58.
- 25 Taragano FE, Alegri RF, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Lon L, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:584-92.
- 26 Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby B, Oh E, Leoutsakos JM, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:364-72.
- 27 Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002;288:1475-83.
- 28 Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2006;54:492-8.
- 29 Introduction to drug utilization research. World Health Organization, 2003.
- 30 Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:1485-91.
- 31 Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011;377:1019-31.
- 32 Lechevallier N, Fourrier A, Berr C. (Benzodiazepine use in the elderly: the EVA Study). *Rev Epidemiol Santé Publique* 2003;51:217-26.
- 33 Fourrier A, Letenneur L, Darigues JF, Moore N, Begaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:419-25.
- 34 Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43:1130-9.
- 35 Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45:613-9.
- 36 Ombry RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530-8.
- 37 Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 2010;75:27-34.
- 38 Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 2011;7:323-31.
- 39 Van der Mussel S, Le Bastard N, Vermeiren Y, Saerens J, Somers N, Marien P, et al. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment as compared with Alzheimer's disease and healthy older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28:265-75.
- 40 Johansson L, Guo X, Waern M, Ostling S, Gustafson D, Bengtsson C, et al. Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. *Brain* 2010;133:2217-24.
- 41 Sterniczuk R, Theou O, Rusak B, Rockwood K. Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:767-75.
- 42 Kang JE, Lim MM, Baleman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirillo JR, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009;326:1005-7.
- 43 Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol* 2014;10:115-9.
- 44 Assen-Hilger E, Jungwirth S, Weissgram S, Kirchmeyr W, Fischer P, Barnas C. Benzodiazepine use in the elderly: an indicator for inappropriately treated geriatric depression? *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:563-9.

RESEARCH

45. Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y, Wolfson C, Ducruet T, Begaud B, et al. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing* 2009;38:226-8.
46. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Dis* 1998;12:14-7.
47. Swaan G, van Amelsvoort L. A weight of evidence approach to causal inference. *J Clin Epidemiol* 2009;62:270-7.
48. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:129-98.
49. Ostbye T, Kristjansson B, Hill G, Newman SC, Brouwer RN, McDowell I. Prevalence and predictors of depression in elderly Canadians: the Canadian Study of Health and Aging. *Chronic Dis Can* 2005;26:93-9.
50. Beekman AT, Bremner MA, Deeg DJ, van Balkom AJ, Smit JH, de Beurs E, et al. Anxiety disorders in later life: a report from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:717-26.
51. Lemeshow S, Letenneur L, Dartigues JF, Lafont S, Orgogozo JM, Commenges D. Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: the association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. *Personnes Ages Quid. Am J Epidemiol* 1998;148:298-306.
52. Ilomaki J, Bell JS, Kauhanen J, Enlund H. Heavy drinking and use of sedative or anxiolytic drugs among aging men: an 11-year follow-up of the FinDrink study. *Ann Pharmacother* 2011;45:1240-7.
53. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006;36:441-54.
54. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:1004-10.
55. Aparasu RR, Mori JR, Brandt H. Psychotropic prescription use by community-dwelling elderly in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:671-7.
56. Zandstra SM, Van Rijswijk E, Rijnders CA, Van De Lisdonk EH, Bor JH, Van Weel G, et al. Long-term benzodiazepine users in family practice: differences from short-term users in mental health, coping behaviour and psychological characteristics. *Fam Pract* 2004;21:266-9.
57. Veronese A, Garatti M, Cipriani A, Barbul C. Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:867-73.
58. Espana J, Gimenez-Llort L, Valero J, Mirano A, Rabano A, Rodriguez-Alvarez J, et al. Intra-neuronal beta-amyloid accumulation in the amygdala enhances fear and anxiety in Alzheimer's disease transgenic mice. *Biol Psychiatry* 2010;67:513-21.
59. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Camahan R. A systematic review of amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging* 2012;29:639-58.
60. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-92.
61. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006;67:2175-85.
62. Hutchinson MA, Smith PF, Darlington CL. The behavioural and neuronal effects of the chronic administration of benzodiazepine anxiolytic and hypnotic drugs. *Prog Neurobiol* 1996;49:73-97.
63. Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, Kameyama M. Changes in benzodiazepine receptors in Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol* 1988;23:404-6.
64. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:448-60.
65. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Regat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging* 2008;25:61-70.

Accepted: 04 August 2014

Cite this as: *BMJ* 2014;349:g5205

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 3.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>.

Tables

Table 1 | Elimination half life and indication for benzodiazepines reimbursed by administrative claims database in Quebec (RAMQ) in 2000-09

Indication	Long acting (half life ≥ 20 h)	Short acting (half life < 20 h)
Anxiolytic	Bromazepam (20 h)	Alprazolam (10-20 h)
	Chlordiazepoxide (5-30 h)	Lorazepam (10-20 h)
	Clobazam (20 h)	Oxazepam (8 h)
	Diazepam (32-47 h)	—
Hypnotic	Flurazepam (120-160 h)	Midazolam (1.5-2.5 h)
	Nitrazepam (16-48 h)	Temazepam (5-8 h)
	—	Triazolam (2 h)
Anticonvulsant	Clonazepam (20-60 h)	—

RESEARCH

Table 2 Characteristics of people with Alzheimer's disease (cases) and controls (variables assessed five to up to 10 years before diagnosis). Figures are numbers (percentage) of patients

Characteristics	Cases (n=1796)	Controls (n=7184)	P value
Sex:			
Male	593 (33.0)	2372 (33.0)	Matched
Female	1203 (67.0)	4812 (67.0)	
Age (years):			
70-74	239 (13.3)	956 (13.3)	Matched
75-79	466 (26.0)	1864 (26.0)	
80-84	565 (31.5)	2260 (31.5)	
≥85	526 (29.3)	2104 (29.3)	
Follow-up (years):			
6	592 (33.0)	2368 (33.0)	Matched
7	583 (32.5)	2332 (32.5)	
8	406 (22.6)	1624 (22.6)	
9	114 (6.3)	456 (6.3)	
10	101 (5.6)	404 (5.6)	
Benzodiazepine use:			
Non-users	902 (50.2)	4311 (60.0)	<0.001
Users	894 (49.8)	2873 (40.0)	
Benzodiazepine density exposure (No of prescribed daily doses):			
Non-users	902 (50.2)	4311 (60.0)	<0.001
1-90	234 (13.0)	1051 (14.6)	
91-180	70 (3.9)	257 (3.6)	
>180	590 (32.9)	1565 (21.8)	
Benzodiazepine elimination half life:			
Non-users	902 (50.2)	4311 (60.0)	<0.001
Short half life (<20h)	585 (32.6)	1996 (27.8)	
Long half life (≥20h)	309 (17.2)	877 (12.2)	
High blood pressure*†	1155 (64.3)	4508 (62.8)	0.22
Myocardial infarction*	61 (3.4)	330 (4.6)	0.03
Stroke*	125 (7.0)	416 (5.8)	0.06
Hypercholesterolaemia*†	376 (20.9)	1187 (16.5)	<0.001
Diabetes mellitus*†	336 (18.7)	1299 (18.1)	0.54
Comorbidity‡	719 (40.0)	2738 (38.1)	0.13
Platelet inhibitors or oral anticoagulants†	138 (7.7)	630 (8.8)	0.14
Anxiety*	384 (21.4)	1083 (15.1)	<0.001
Depressive symptoms*	52 (2.9)	172 (2.4)	0.22
Insomnia*	72 (4.0)	229 (3.2)	0.08

*Evaluated by ICD-9 diagnosis.

†Evaluated by drug claims.

‡At least one medical ICD-9 diagnosis of chronic pulmonary disease, rheumatic disease, peptic ulcer disease, liver disease, hemiplegia or paraplegia, renal disease, malignancy or metastatic solid tumor, HIV/AIDS, registered.

RESEARCH

Table 3 Risk of Alzheimer's disease associated with benzodiazepine use (variables assessed five to up to 10 years before diagnosis) in people with Alzheimer's disease (cases) and controls

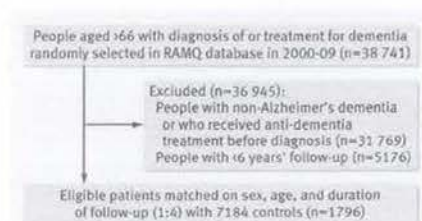
	No (%) of cases (n=1796)	No (%) of controls (n=7184)	Univariable odds ratio (95% CI)*	Multivariable odds ratio (95% CI)	
				Model 1†	Model 2‡
Benzodiazepine ever use:					
Non-users	902 (50.2)	4311 (60.0)	1.00	1.00	1.00
Users	894 (49.8)	2873 (40.0)	1.52 (1.37 to 1.69)	1.51 (1.36 to 1.69)	1.43 (1.28 to 1.60)
Benzodiazepine density exposure (No of prescribed daily doses):					
Non-users	902 (50.2)	4311 (60.0)	1.00	1.00	1.00
1-90	234 (13.0)	1051 (14.6)	1.08 (0.92 to 1.27)	1.09 (0.92 to 1.28)	1.05 (0.89 to 1.24)
91-180	70 (3.9)	257 (3.6)	1.33 (1.01 to 1.75)	1.32 (1.01 to 1.74)	1.28 (0.97 to 1.69)
>180	590 (32.9)	1565 (21.8)	1.85 (1.63 to 2.09)	1.84 (1.62 to 2.08)	1.74 (1.53 to 1.98)
Benzodiazepine elimination half life:					
Non-users	902 (50.2)	4311 (60.0)	1.00	1.00	1.00
Short half life (<20 h)	585 (32.6)	1996 (27.8)	1.43 (1.27 to 1.61)	1.43 (1.27 to 1.61)	1.37 (1.21 to 1.55)
Long half life (≥20 h)	309 (17.2)	877 (12.2)	1.72 (1.48 to 1.99)	1.70 (1.46 to 1.98)	1.59 (1.36 to 1.85)

*Matched for age, sex, and follow-up length.

†Adjusted for high blood pressure (diagnosis or treatment), myocardial infarction (diagnosis), stroke (diagnosis), platelet inhibitors or oral anticoagulant treatment, diabetes mellitus (diagnosis or treatment), hypercholesterolaemia (diagnosis or treatment), comorbidity (diagnosis).

‡Further adjusted for anxiety, depression, and insomnia diagnosis.

Figure



Selection of people to include as cases in study of benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease

3.3. Glossaire

growth	la croissance
ageing	le vieillissement
reach	atteindre
a cost	un coût
the search	recherche
putative	présumé / hypothétique
elderly	âgé
range	varier
withdrawal	de manque
while	alors que
highly	hautement
hence	de ce fait
a prodrome	un prodrome / un symptôme précoce
delayed	retardé / différé
the exposure	l'exposition
compelling	incontestable
an outcome	une conséquence
the setting	le lieu
index	de départ / repère
convey	transmettre
matched	apparié(e)
ascertain	vérifier / constater
indisputable	incontestable
somewhat	quelque peu / légèrement
average	moyen
therefore	par conséquent
half life	la demi-vie
retained	conservé / retenu
the onset	le début
prior	préalable / précédent
covariates / cofounders	les facteurs de confusion
main	principal
an infarction	un infarctus
a stroke	Accident Vasculaire Cérébral
a platelet	une plaquette
diabetes mellitus	le diabète sucré
liver	du foie / hépatique
broad	large / vaste
at least	au minimum
above	ci-dessus
the likelihood	la probabilité / la vraisemblance
a statistical package	un package statistique

two tailed	<i>bilatéral</i>
conversely	<i>inversement</i>
further	<i>autre / nouveau</i>
alter	<i>modifier</i>
among	<i>parmi</i>
meaningfully	<i>significativement</i>
rule out	<i>écarter</i>
the length	<i>la longueur / la durée</i>
lack	<i>manquer / faire défaut</i>
a strength	<i>une force</i>
likely	<i>probable</i>
allow	<i>permettre</i>
an added value	<i>une valeur ajoutée</i>
a finding	<i>un résultat / une conclusion</i>
ascertainment	<i>la constatation</i>
a physician	<i>un médecin</i>
a recording	<i>un enregistrement</i>
furthermore	<i>en outre</i>
the course	<i>la modalité</i>
require	<i>exiger / nécessiter</i>
a worsening	<i>une aggravation</i>
an improvement	<i>une amélioration</i>
fulfil	<i>satisfaire / remplir</i>
a concern	<i>un problème / un souci</i>
push back	<i>repousser</i>
impair	<i>diminuer / perturber</i>
underway	<i>entamé / d'actualité</i>
consumption	<i>la consommation</i>
nevertheless	<i>néanmoins</i>
refilled prescription	<i>un renouvellement d'ordonnance</i>
compliance	<i>l'observance</i>
actual	<i>réel / effectif</i>
sleep disorders	<i>des troubles du sommeil</i>
under-reported	<i>sous-déclaré</i>
widely	<i>largement</i>
depart from	<i>s'écarter de</i>
mid-life	<i>la quarantaine</i>
binding	<i>de liaison</i>
cope with	<i>faire face à</i>
a tool	<i>un outil</i>
manage	<i>prendre en charge / gérer</i>
transient	<i>transitoire</i>
huge	<i>énorme</i>
a fall	<i>une chute</i>

3.4. Questions de LCA

► Question 1

Objectif : S'assurer que l'étude a un objectif bien défini

L'étude a pour objectif :

- A.** d'examiner la relation entre l'utilisation des benzodiazépines et le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer
- B.** d'identifier des facteurs de risque de survenue de la maladie d'Alzheimer
- C.** de mettre en évidence les risques à long terme de l'utilisation de benzodiazépines
- D.** de prouver que l'utilisation de benzodiazépines est un facteur de risque de survenue de la maladie d'Alzheimer
- E.** d'identifier les effets secondaires à long terme de la consommation de benzodiazépines

Réponse : A

MOTS CLÉS : *dose-effect, relationship, side-effect*

Oui, l'étude avait pour objectif d'examiner la relation entre l'utilisation des benzodiazépines et le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer.

C'est en effet le seul objectif, le reste de l'étude est bien à considérer comme des conclusions et extrapolations potentielles.

Ensuite, aucune preuve scientifique ne peut émaner d'une étude cas-témoins ; on ne peut en conclure qu'une association statistique et une probable corrélation (critères de causalité de Bradford-Hill).

► Question 2

Objectif : S'assurer que le design de l'étude est bien adapté à l'objectif

Concernant le design de l'étude, quelles propositions sont vraies ?

- A.** il s'agit d'une étude prospective
- B.** ce type d'étude est adapté à l'étude d'une association exposition-maladie
- C.** il s'agit d'une étude de cohorte de patients exposés
- D.** il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle analytique
- E.** il s'agit d'une étude cas-témoins

Réponses : B, D, E

MOTS CLÉS : *retrospective case-control study, design, exposure-disease associations.*

C'est une étude épidémiologique, observationnelle (non interventionnelle) et analytique (pas uniquement descriptive comme pourraient l'être des études d'incidence d'une maladie dans une population par exemple) : D vraie.

Il s'agit d'une étude cas-témoins (E vraie, C fausse) rétrospective (A fausse). Le design est bien adapté. Les études cas-témoins sont ce qu'il y a de mieux pour examiner l'association exposition-maladie : B vraie.

► Question 3

Objectif : Vérifier que la population source est correctement choisie pour répondre aux objectifs de l'étude

Parmi ces propositions, lesquelles sont exactes au sujet de la population source de cette étude ?

- A. elle correspond bien à la population cible
- B. elle doit être adhérente au régime d'assurance maladie, ce qui constitue un biais de sélection
- C. c'est une population de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer
- D. c'est une population de personnes âgées
- E. c'est une population de personnes âgées ayant déjà consommé des benzodiazépines

Réponses : A, D

MOTS CLÉS : *source population, elderly adults, public drug plan*

La population source est celle dont proviennent les personnes incluses dans l'étude (population étudiée) ; ici il s'agit d'une population âgée (D vraie, E fausse) et adhérente au régime d'assurance maladie publique (98 % des personnes âgées sont couvertes par ce plan, il ne s'agit donc pas d'un biais de sélection : B fausse).

Elle n'est pas composée uniquement de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (C fausse).

Or la maladie d'Alzheimer est une maladie touchant majoritairement des personnes âgées ; la population source correspond donc bien à la population cible : A vraie.

La population cible est celle à laquelle on généralise les résultats : ici il s'agit uniquement de personnes âgées, car la population étudiée est une population âgée.

► Question 4

Objectif : Vérifier que les critères d'inclusion retenus sont adaptés à l'objectif (biais de sélection)

Quelle(s) est (sont) la ou les proposition(s) exacte(s) concernant les populations dans cette étude ?

- A. la population source est constituée de cas ayant des résultats d'examens évocateurs de maladie d'Alzheimer et de témoins qui ne présentent pas cette affection
- B. le diagnostic des patients "cas" est clairement défini : la survenue d'une maladie d'Alzheimer (telle qu'elle est codifiée dans la CIM9) relevée pendant l'étude
- C. la population source est caractérisée par l'absence d'un traitement contre la démence avant le début de l'étude
- D. la population source est caractérisée par un suivi de 6 ans minimum avant le début de l'étude
- E. chaque personne présentant une démence (cas) a été appariée selon son sexe et son âge et selon la durée du suivi avec quatre témoins

Réponses : B, C, D, E

MOTS CLÉS : *random selection, diagnosis clearly defined, anti-dementia treatment, follow-up, matched on sex, age group*

- La population source est constituée de cas sélectionnés de façon aléatoire par rapport à un diagnostic ou à des traitements (tels que les inhibiteurs de la cholinestérase ou la mémantine) en relation avec la démence, et des témoins qui ne présentent pas cette affection ; on ne parle pas de résultats d'examens spécifiques (A fausse) ;
- Le diagnostic est clairement défini : la survenue d'une maladie d'Alzheimer (telle qu'elle est codifiée dans la CIM9) relevée pendant l'étude sans qu'un autre type de démence n'ait pu être identifié le premier jour de l'étude ou avant ;
- L'absence d'un traitement contre la démence avant le début de l'étude ;
- Et un suivi de 6 ans minimum avant le début de l'étude ;
- Chaque personne présentant une démence (cas) a été appariée selon son sexe et son âge (70-74, 75-79, 80-84, ou ≥ 85) et selon la durée du suivi (6, 7, 8, 9, ou 10 ans) à la date du début de l'étude avec quatre témoins, et ce à partir d'une stratégie d'échantillonnage de densité d'incidence.

► Question 5

Objectif : Identifier la durée d'exposition des participants

Au sujet de l'exposition étudiée dans cet article, quelle(s) proposition(s) est (sont) vraie(s) ?

- A. l'exposition est définie comme la prise de benzodiazépines pendant au moins 5 à 10 ans
- B. l'exposition est définie comme la prise au moins une fois de benzodiazépines dans les 10 ans avant la date index
- C. la durée d'exposition étudiée était entre 6 et 10 ans avant la date index
- D. une seule prise de benzodiazépines est nécessaire et suffisante
- E. le traitement devait être débuté dans les 5 ans avant la date index pour limiter les biais de causalité

Réponse : D

MOTS CLÉS : *patients enrolled, cumulative use, index date*

Les patients ont été inclus s'ils avaient pris des benzodiazépines de façon ponctuelle ou régulière sur une période allant de 5 à 10 ans avant le début de l'étude.

La durée d'exposition étudiée est celle de 5 à 10 ans avant le début de l'étude (B fausse).

Les 5 dernières années avant l'étude ne sont pas prises en compte pour éviter les biais (notamment que la maladie d'Alzheimer soit déjà présente mais que le diagnostic ne soit pas encore posé) : E fausse.

La période de 6 à 10 ans est une période utilisée pour l'étude de sensibilité, avec une définition de la période encore plus prudente, dans le même but. Mais ce n'est pas sur cette analyse que les conclusions sont tirées, elle permet de conforter les résultats que l'on a déjà (C fausse).

Une seule prise est en effet suffisante ; il n'y a pas de minimum d'exposition à respecter (A fausse, D vraie).

► Question 6

Objectif : Identifier les biais de classement différentiel

Quelles propositions sont exactes concernant les procédures de recueil des facteurs étudiés dans cette étude ?

- A. le diagnostic est basé sur des tests standards utilisés dans la maladie d'Alzheimer auxquels ont été soumis tous les patients
- B. les benzodiazépines prises en considération sont celles du registre des médicaments remboursés par l'Assurance maladie du Québec
- C. l'exposition aux benzodiazépines était notifiée par le médecin traitant des patients
- D. un biais de classement est possible dans cette étude
- E. la population source provient d'une base de données

Réponses : B, D, E

MOTS CLÉS : *list of reimbursed drugs, study period, both groups*

Les auteurs ont pris en compte toutes les benzodiazépines présentes sur la liste des médicaments remboursés de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec pendant la période de l'étude pour les deux groupes (voir le tableau 2) (B vraie).

Un biais de classement (D vraie) est en effet possible, des patients n'ayant pas la maladie d'Alzheimer ayant pu être inclus (diagnostic erroné, notamment autre type de démence) puisqu'il n'y a aucun accès direct aux patients (examen clinique, tests neuropsychologiques) mais uniquement à une base de données (E vraie, A fausse).

L'exposition aux benzodiazépines est assurée par la prescription de benzodiazépines, quel que soit le médecin les ayant prescrites (C fausse).

► Question 7

Objectif : Apprécier les critères de sélection des cas-témoins

Quelle(s) proposition(s) est (sont) vraie(s) sur la sélection des témoins ?

- A. les témoins proviennent de la même population source que les cas
- B. les témoins étaient appariés aux "cas" sur l'âge, le sexe, et la durée de suivi
- C. les témoins sont des personnes âgées saines
- D. les témoins sont des patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'ayant pas consommé de benzodiazépines
- E. les témoins sont des personnes âgées non atteintes de la maladie d'Alzheimer

Réponses : A, B, E

MOTS CLÉS : *case-controls, time-matched for..., follow-up period*

Les cas et les témoins ont été appariés dans le temps selon l'âge, le sexe et la durée du suivi.

La population source est la même : personnes âgées de plus de 66 ans au Québec (A vraie).

Les cas et les témoins ont été appariés dans le temps selon l'âge, le sexe et la durée du suivi (B vraie).

Les témoins sont des personnes âgées non atteintes de la maladie d'Alzheimer mais qui peuvent avoir d'autres pathologies (donc C fausse, E vraie).

Parmi les témoins, l'intérêt est de quantifier ceux qui ont consommé des benzodiazépines pour comparer l'exposition dans le groupe témoin à celle dans le groupe "cas" : D fausse.

► Question 8

Objectif : Identifier les mesures subjectives et/ou objectives employées

Concernant les mesures employées pour quantifier l'exposition aux benzodiazépines dans l'étude, quelles propositions sont exactes ?

- A. l'exposition est mesurée par 3 critères objectifs
- B. la durée de consommation des benzodiazépines fait partie des critères
- C. la $\frac{1}{2}$ vie de la benzodiazépine fait partie des critères
- D. la consommation, même ponctuelle, d'une benzodiazépine fait partie des critères
- E. la posologie quotidienne de benzodiazépines fait partie des critères

Réponses : A, B, C, D, E

MOTS CLÉS : *measures, objective, criteria, ever used, cumulative dose, drug elimination half-life*

Les mesures sont objectives et il y a trois critères distincts (A vraie) : la dose ponctuelle (D vraie), la demi-vie du médicament (C vraie) et la dose cumulative, qui comprend elle-même la durée du traitement (B vraie) et la posologie quotidienne (E vraie).

► Question 9

Objectif : Identifier les variables de confusion

Quelles sont les variables de confusion prises en compte dans l'étude ?

- A. maladies cardiovasculaires
- B. signes de démence avant la prise de benzodiazépines
- C. diabète
- D. troubles psychiatriques
- E. autre type de démence

Réponses : A, B, C, D, E

MOTS CLÉS : *diagnosis, treatment, cardiovascular disease, mental health disorders, comorbid conditions, referenced comorbidity index.*

Le diagnostic et le traitement prédéfinis des maladies cardiovasculaires, du diabète, des maladies mentales et des autres comorbidités sont indiquées dans un index référencé.

► Question 10

Objectif : Identifier les principaux résultats

Quels sont les résultats clés de l'étude ?

- A.** le groupe "cas" était caractérisé par une utilisation des benzodiazépines plus longue
- B.** il existe une association statistique entre la survenue de la maladie d'Alzheimer et la consommation de benzodiazépines, quel que soit leur type
- C.** les benzodiazépines à longue durée d'action sont plus fortement associées à la maladie d'Alzheimer
- D.** les patients témoins avaient plus recours que les "cas" à des traitements courts, de 6 mois ou moins
- E.** les patients témoins avaient plus recours que les "cas" à des traitements de courte durée d'action

Réponses : A, B, C

MOTS CLÉS : *key results, long term use, common, an increase, longer acting benzodiazepines*

Les résultats clés sont :

- L'utilisation sur le long terme était plus courante dans le groupe Alzheimer (A vraie).
- L'utilisation quelle qu'elle soit (ponctuelle ou cumulative) des benzodiazépines était associée à une augmentation de la maladie d'Alzheimer (B vraie).
- La maladie d'Alzheimer était plus fortement associée aux benzodiazépines à durée d'action prolongée (C vraie)
- "The proportion of cumulative exposures of six or fewer months did not substantially differ between groups" : Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant une utilisation de 6 mois ou moins (D fausse).
- "The excess of benzodiazepines use in cases concerned products with both short and long half life" : Il y a plus de consommation dans le groupe Alzheimer de benzodiazépines à courte et à longue durée de vie (E fausse).

► Question 11

Objectif : Savoir apprécier la qualité des résultats au regard des OR, RR, CI, etc.

À propos des valeurs des Odds Ratio (OR) et de leurs intervalles de confiance donnés par les auteurs, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

- A.** les auteurs auraient pu calculer un risque relatif (RR) et ainsi conclure que l'exposition aux benzodiazépines est un facteur de risque de la maladie
- B.** l'OR est une approximation du RR
- C.** l'OR n'est pas significatif s'il contient dans son intervalle de confiance le zéro
- D.** l'utilisation de benzodiazépines est un facteur de risque car $OR > 1$
- E.** l'OR augmente avec la durée d'exposition

Réponses : B, D, E

$OR : 1,51$ 95% CI 1,36-1,69

MOTS CLÉS : *results, level of confidence*

Ces résultats démontrent avec un niveau de confiance acceptable que l'utilisation des benzodiazépines augmente le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer (D vraie).

On ne peut pas calculer un RR avec une étude cas-témoins ; celui-ci n'est calculable qu'avec une étude de cohorte (A fausse).

L'OR est bien une approximation d'un RR (B vraie).

L'OR, comme le RR, n'est pas significatif quand son IC contient le 1 ; en effet il s'agit d'un résultat sous forme de facteur (par exemple : 3 x plus de chance de développer une maladie ; 1x plus de chance revient à dire qu'il n'existe pas de sur-risque) : C fausse.

Plus la durée d'exposition est longue, plus la différence entre les groupes est marquée, avec un OR qui augmente (E vraie) : il y a une relation dose-effet.

► Question 12

Objectif : Savoir reconnaître les points forts et les points faibles du design de l'étude

Au sujet des points forts et des limites de cette étude, quelle(s) proposition(s) est (sont) vraie(s) ?

- A.** l'analyse de l'effet en fonction de la dose renforce la possibilité d'un lien de causalité entre l'exposition et la maladie
- B.** l'utilisation de bases de données sans accès direct aux patients peut créer un biais de sélection
- C.** le biais de classement dans cette étude est différentiel
- D.** il a pu y avoir un décalage entre la vraie date d'apparition de la maladie d'Alzheimer et la date de sa saisie (date prise comme référence pour l'étude)
- E.** l'appariement des témoins aux cas permet d'éviter des biais de confusion

Réponses : A, D, E

MOTS CLÉS : *reduce, reverse causation bias, additional arguments, dose-effect relation*

L'étude a été conçue pour :

- réduire la possibilité d'un biais de causalité inverse.
- donner des arguments supplémentaires (tels que la relation dose-effet) en faveur d'un lien entre l'utilisation des benzodiazépines et la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'un des critères de Bradford Hill qui renforce l'idée de causalité (A vraie).

MOTS CLÉS : *databases, misclassification, physician, general practitioner, neurologist, internist, geriatrician*

L'étude a été limitée :

- (À l'instar des autres études) par l'utilisation de bases de données sans accès direct aux patients.
- Une mauvaise classification est également possible dans la mesure où la validation des cas a été effectuée à partir de données, même si les diagnostics ont toujours été posés par un médecin (un généraliste, un neurologue, un spécialiste de médecine interne ou un gériatre) : biais de classement possible. À ne pas confondre avec un biais de sélection, qui aurait pour conséquence de sélectionner une population qui ne serait pas représentative de la population cible (B fausse).
- Ce biais de classement a pu avoir lieu dans un sens comme dans l'autre : patients non atteints de la maladie d'Alzheimer considérés comme malades, et patients considérés comme témoins qui ont une maladie d'Alzheimer non diagnostiquée : ce n'est donc pas un biais différentiel (un biais existant dans un groupe mais pas dans l'autre, et donc plus à risque d'introduire des différences erronées entre les groupes) : C fausse.
- Il a pu y avoir un décalage entre la vraie date d'apparition de la maladie d'Alzheimer et la date de sa saisie (date prise comme référence pour l'étude) : cela dépend du délai diagnostique, du délai de la mise en place du traitement, etc. : D vraie.
- L'appariement sur certains critères qui pourraient être en eux-mêmes des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer (sexe et âge notamment) permet d'équilibrer les groupes sur ces facteurs de risque éventuels et ainsi d'éviter un biais de confusion (E vraie).

► Question 13

Objectif : Savoir utiliser ses connaissances pour apprécier la crédibilité de l'article

Êtes-vous convaincu(e) par la relation de cause à effet mise en avant dans l'article ?

- A. on ne peut pas prouver une association entre une exposition et une maladie par une étude cas-témoins
- B. par la force des résultats et l'OR obtenu, les auteurs ont prouvé que les benzodiazépines étaient un facteur de risque de survenue de la maladie d'Alzheimer
- C. la relation dose-effet démontrée par l'article permet de renforcer l'idée de relation de cause à effet entre l'exposition et la maladie
- D. on ne peut pas être certain de la relation de cause à effet dans cet article car il existe potentiellement des biais de confusion
- E. une des forces de cette étude est d'avoir complété tous les critères de Bradford Hill, rendant la causalité entre l'exposition et la maladie très probable

Réponses : C, D

MOTS CLÉS : *early marker, a condition, an increased risk*

Ces résultats sont difficiles à ignorer. Cependant, les auteurs indiquent que l'utilisation des benzodiazépines pourrait être un marqueur précoce d'un état qui serait lui-même associé à un risque accru de démence et non la cause.

Par une étude cas-témoins, on peut prouver une association (statistiquement significative), mais pas une causalité (A fausse). Plusieurs arguments étayaient l'idée que la consommation de benzodiazépines est un facteur de risque de survenue de la maladie d'Alzheimer : association significative, relation dose-effet, qui font partie des critères de Bradford Hill (C vraie). Mais en aucun cas une étude cas-témoins ne peut prouver cette causalité (B fausse)

D'autres critères de Bradford Hill peuvent renforcer l'hypothèse d'une causalité ; ils ne sont pas tous présents dans cette étude (E fausse).

Rappelons les critères et ceux qui sont présents dans cette étude :

- Force de l'association (force du RR ou de l'OR) : oui
- Relation dose-effet : oui
- Cohérence (notamment avec d'autres études) : oui
- Temporalité (l'exposition précède la maladie) : doute, et c'est une des faiblesses de ce type d'études, il est difficile d'être certain que l'exposition a bien précédé la maladie ; peut être que le traitement par benzodiazépines était motivé par des prodromes de la maladie d'Alzheimer. Cela peut entraîner un biais de confusion (D vraie)
- Plausibilité biologique : oui
- Spécificité de l'association : non, ce n'est pas précisé
- Présence de preuves expérimentales et analogie avec d'autres facteurs de risque démontrés : non.

► Question 14

Objectif : Vérifier si les résultats peuvent être généralisés

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) au sujet de ce type d'études ?

Ce type d'études :

- A. ne permet d'étudier qu'un nombre réduit de facteurs de risque
- B. est moins coûteux qu'une étude de cohorte
- C. est plus long à réaliser
- D. est réalisable pour des maladies rares
- E. permet d'éviter un biais de mémorisation

Réponses : B, D

L'étude cas-témoins permet d'étudier au contraire de nombreux facteurs de risque (A fausse), et d'étudier des maladies rares (ce qui est compliqué à réaliser avec une étude de cohorte, car la probabilité qu'une maladie rare se déclare au sein de la cohorte est faible) : D vraie.

Elle est moins coûteuse et plus courte qu'une étude de cohorte (B vraie, C fausse).

Les malades ont tendance à mieux se souvenir de l'exposition à certains facteurs de risque que les témoins sains (E fausse) ; ici ils s'affranchissent de ce biais en ayant recours, pour la mesure de l'exposition, à un registre.

► Question 15

Objectif : Vérifier la conclusion et/ou les recommandations

Au sujet des recommandations pouvant émerger de cette étude, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

- A. cette étude est de niveau 3 dans la classification HAS
- B. une étude prospective de cohorte permettrait un meilleur niveau de preuve
- C. les auteurs recommandent de réaliser un essai clinique contrôlé pour prouver le lien de causalité suggéré par cette étude
- D. cette étude permet une recommandation de grade B : présomption scientifique
- E. cette étude apporte des arguments supplémentaires sur le lien de causalité entre exposition aux benzodiazépines et maladie d'Alzheimer

Réponse : A, B, E

MOTS CLÉS : *supporting data, recommendation, evidence, public health, prevalence, chronicity, renewing a treatment, the benefits and risks*

L'étude renforce les soupçons sur le lien entre l'utilisation prolongée des benzodiazépines et l'augmentation du risque de survenue de la maladie d'Alzheimer.

Les auteurs ne peuvent pas recommander des changements de politique parce qu'il n'y a pas suffisamment de données allant dans ce sens. Les recommandations ont toujours plus de poids lorsqu'elles s'appuient sur des preuves supplémentaires. Cependant, ils affirment que leurs résultats sont de prime importance pour la santé publique, surtout si on tient compte de la généralisation et de la chronicité de l'utilisation des benzodiazépines chez les patients âgés et l'incidence élevée et en augmentation des démences dans les pays développés.

Étude cas-témoins : niveau 3 de l'HAS (A vraie) ; grade C de recommandation : faible niveau de preuve scientifique (D fausse) ; les études de cohorte quant à elles sont de niveau 3 et de grade B (B vraie).

Il est impossible de réaliser un essai clinique interventionnel, par souci d'éthique : on ne peut pas exposer une population aux benzodiazépines (C fausse).

Cette étude, sans prouver une causalité, apporte des arguments supplémentaires pour étayer l'hypothèse que le traitement par benzodiazépines est un facteur de risque de maladie d'Alzheimer, en particulier par la mise en évidence d'une relation dose-effet (E vraie).



Méta-analyses

Meta-analyses

4.1. Article

RESEARCH

 OPEN ACCESS



Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials

Gustavo C Machado,¹ Chris G Maher,¹ Paulo H Ferreira,² Marina B Pinheiro,² Chung-Wei Christine Lin,¹ Richard O Day,^{3,4} Andrew J McLachlan,^{5,6} Manuela L Ferreira^{1,7}

¹The George Institute for Global Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, NSW 2000, Australia

²Faculty of Health Sciences, University of Sydney, Sydney, NSW 2141, Australia

³Department of Clinical Pharmacology, St Vincent's Hospital and University of New South Wales, Sydney, NSW 2010, Australia

⁴School of Medical Sciences, Department of Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW 2033, Australia

⁵Faculty of Pharmacy, University of Sydney, Sydney, NSW 2050, Australia

⁶Centre for Education and Research on Ageing, Concord Hospital, Sydney, NSW 2139, Australia

⁷Institute of Bone and Joint Research, The Kolling Institute, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, NSW 2065, Australia

Correspondence to: G C Machado gmachado@georgeinstitute.org.au

Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1225>)

Cite this as: *BMJ* 2015;350:h1225 doi: 10.1136/bmj.h1225

Accepted: 04 February 2015

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Clinical guidelines recommend paracetamol as first line analgesic drug for both spinal pain (neck and low back pain) and osteoarthritis of the hip and knee. The evidence base supporting these recommendations has recently been called into question.

WHAT THIS STUDY ADDS

High quality evidence suggests that paracetamol is ineffective in reducing pain and disability or improving quality of life in patients with low back pain. There is high quality evidence that paracetamol offers a small but not clinically important benefit for pain and disability reduction in patients with hip or knee osteoarthritis.

Though high quality evidence shows that patients taking paracetamol are nearly four times more likely to have abnormal results on liver function tests compared with those taking oral placebo, the clinical relevance of this is unclear.

Pour faciliter le repérage des mots clés, nous les avons passés au stabilisateur pour les besoins de ce livre. Vous les retrouverez dans le glossaire.

Introduction

Low back and neck pain (spinal pain) are leading causes of disability worldwide, and osteoarthritis of the hip or knee is the 11th highest contributor to global disability, when disability is measured by years lived with disability.¹ The point prevalence of spinal pain is 9.4%, and osteoarthritis affects nearly 4% of the global population.²⁻⁴ The increasing healthcare expenditure for these conditions is mostly attributed to the increasing cost of prescription medicines, accounting for about 20% of the total cost.⁵

Prescription of drugs is the most common approach to treatment used by general practitioners for spinal pain and osteoarthritis,⁶ and guidelines consistently recommend the prescription of paracetamol (acetaminophen) as the first line analgesic for these conditions.⁷⁻¹¹ There has, however, been controversy about keeping paracetamol in the most recent guidance on osteoarthritis from the National Institute for Health and Care

Excellence,¹² mainly because of previous studies reporting small effects of paracetamol compared with placebo.¹³⁻¹⁵ Moreover, optimal therapeutic benefits of paracetamol might require regular doses of up to 4000 mg/day.¹⁶ There are some concerns regarding safety of the full recommended dose,^{17,18} although the evidence on safety is still debatable.¹⁹ Potential adverse effects and treatment schedule seem to also have a considerable effect on patient adherence²⁰ as taking analgesics constantly and regularly three or four times a day is inconvenient at least.

New randomised controlled trials^{15,21} have been conducted since the last meta-analyses of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis of the hip or knee were published. There is still uncertainty, however, whether consideration of new data changes the conclusions regarding the efficacy and safety of paracetamol for these conditions. In this systematic review we investigated the efficacy and safety of paracetamol in patients with spinal pain or osteoarthritis of the hip or knee by including data from placebo controlled trials only, as these represent the highest standard of evidence to inform the optimal use of drugs.²²

Methods

Data sources and searches

We conducted a systematic review following the PRISMA statement²³ and prospectively registered the review on PROSPERO. We carried out a systematic electronic search in Medline, Embase, AMED, CINAHL, Web of Science, LILACS, International Pharmaceutical Abstracts, and Cochrane Central Register of Controlled Trials from inception to 8 December 2014. We used a combination of relevant keywords to construct the search strategy including paracetamol, acetaminophen, back pain, neck pain, osteoarthritis, osteoarthrosis, placebo, randomised, and controlled trial (see appendix 1). One author (GCM) conducted the first screening of potentially relevant records based on titles and abstract, and two authors (GCM and MBP) independently performed the final selection of included trials based on full text evaluation. Citation tracking was also performed on included studies and relevant systematic reviews, and relevant websites and clinical trials registries were searched for unpublished studies. Consensus between the two reviewers was used to resolve any disagreement.

Study selection

We included only randomised controlled trials comparing the efficacy of paracetamol versus placebo. To be eligible, trials had to include participants with non-specific spinal pain (neck or low back pain) or osteoarthritis of the hip or knee. We did not exclude trials in mixed populations of patients with spinal pain and osteoarthritis. The intensity and duration of symptoms were not restricted. There were also no restrictions for languages or publication date. Studies that included patients with a serious spinal pathology (such as cauda equina syndrome, tumour, or infection) were excluded. Studies with mixed populations of patients with

rheumatoid arthritis and osteoarthritis were also excluded, unless separate data were reported for osteoarthritis. Studies in which participants had previous spinal, hip, or knee surgery remained eligible, but trials evaluating analgesia in the immediate postoperative period were not included. We included only full reports in this systematic review (that is, no abstracts).

Trials were eligible for inclusion when they reported at least one of the following primary outcome measures: pain intensity, disability status, and quality of life. Secondary outcome measures were safety (adverse effects), patient adherence, and use of rescue medication.

Data extraction and quality assessment

Using a standardised data extraction form, two reviewers (GCM and MBP) independently extracted study characteristics (details of participants, interventions, and outcomes) from the included trials, and a third author (MLF) resolved any disagreement. We extracted means, standard deviations, and sample sizes for our primary outcome measures. Mean estimates were extracted in the following hierarchical order: mean differences, change scores, and final values. For our secondary outcomes, we extracted the number of cases and the total sample size. The safety outcomes extracted from included trials were the number of patients reporting any adverse event, the number of patients reporting any serious adverse event (as defined by each study), the number of patients withdrawn from study because of adverse events, and the number of patients with abnormal results on liver function tests (hepatic enzyme activity ≥ 1.5 times the upper limit of the reference range). We contacted authors to provide further information when there were insufficient data reported in the paper. When authors were unavailable we estimated data using the recommendations in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.²⁴

Two reviewers (GCM and MBP) independently assessed the risk of bias of the included studies using the Cochrane Collaboration's tool.^{24,25} Consensus was used to resolve any disagreement. RevMan version 5.3.5 was used to generate figures and summaries. The quality of evidence was rated for each pooled analysis with the GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluation) system,²⁶ with outcomes of interest being ranked according to their relevance for clinical decision making as of limited importance, important, or critical.²⁷ The quality of evidence was downgraded by one level according to the following criteria: limitation of study design, inconsistency of results, imprecision, and publication bias. We did not consider the indirectness criterion in this review because we included a specific population with relevant outcomes and direct comparisons.²⁸ Briefly, GRADE was downgraded by one level for limitation of study design when more than a quarter of the studies included in an analysis were considered at high risk of bias (that is, one or more bias domains were judged as high risk) according to the Cochrane Handbook and thus plausible to affect the interpretation of our results.^{24,29} Results were considered inconsistent if there

was a wide variance of point estimates across studies or if the heterogeneity between trials was large ($I^2 > 50\%$).³⁰ Imprecision was identified when the upper or lower limits of the 95% confidence interval crossed the minimal clinically important difference of 9 points (range 0–100).^{31,32} We visually judged a funnel plot (scatterplot of the effect of estimates from individual studies against its standard error) and used Egger's test to investigate publication bias (small study effects).³³ We included a total of 11 trials in the assessment of small study effects (nine trials including patients with osteoarthritis and two trials including patients with back pain, reporting data on immediate or short term pain intensity). If the Egger's test result was significant (two tailed $P < 0.1$) we would downgrade the quality of evidence (GRADE) by one level for all meta-analyses.³⁴ The quality of evidence was defined as "high quality," "moderate quality," "low quality," and "very low quality."³⁵

Data synthesis and analysis

We grouped the outcomes into four time points of assessment: immediate term (≤ 2 weeks), short term (> 2 weeks but ≤ 3 months), intermediate term (> 3 months but ≤ 12 months), and long term (> 12 months). If studies reported multiple time points within each category, we used the time point closest to one week for immediate term, eight weeks for short term, six months for intermediate term, and 12 months for long term. When studies reported more than one scale to measure pain we extracted the more severe estimate reported at baseline. Scores for pain and disability were converted to a common 0 (no pain or disability) to 100 (worst pain or disability) scale. Pain intensity measures to calculate treatment effects were numerical rating scale scores (range 0–10) or visual analogue scale scores (range 0–100). These two pain measures are highly correlated and can be used interchangeably when transformed.³⁵ Other measures of pain were also obtained from visual analogue scale scores included in the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC) pain subscale (VA3 series range 0–100)³⁶ and from the multi-dimensional health assessment questionnaire (MDHAQ) pain subscale (range 0–100).³⁷ Disability measures in the meta-analyses were WOMAC function subscale or WOMAC total scores.³⁸ One study reported pain and disability measures from the WOMAC Likert version (LK series), and the scores were also normalised to a scale of 0 to 100.

To facilitate the interpretation of our pooled estimates, we defined the effects of paracetamol compared with placebo as ineffective when the 95% confidence interval crossed the no effect line, showing no significant difference between groups. We considered the minimal clinically important difference as a difference of 9 mm in a 0–100 mm visual analogue scale. This estimate has been used in past systematic reviews³² to investigate the efficacy of medicines compared with placebo for osteoarthritis and corresponds to the median minimal clinically important difference found in trials investigating patients with osteoarthritis. When our treatment effects were smaller than 9 mm, although

significant, we considered the effect as small and not clinically important.

We used the I^2 statistic to assess heterogeneity between trials, and values higher than 50% were defined to identify high heterogeneity.³⁹ We calculated weighted mean differences or risk ratios and 95% confidence intervals and used the random effects model to pool estimates for each analysis obtained with Comprehensive Meta-Analysis version 2.2.064 (Englewood, NJ, 011).

Secondary exploratory analysis

We performed sensitivity analyses to explore the influence of each risk of bias domain on pooled treatment effects. These stratified analyses were accompanied by meta-regression to generate a P value for interaction between the bias domain and estimate of treatment effect. For these analyses we used data from all osteoarthritis trials included in the meta-analysis on short term pain (seven trials). As a previous study reported that small trials in osteoarthritis tend to report more beneficial treatment effects than large trials,⁴⁰ we also conducted a sensitivity analysis between large trials (sample size ≥ 100 per group) versus small trials (sample size < 100 per group) for all trials investigating patients with osteoarthritis at immediate or short term follow-up. Negative differences in treatment effects indicate that small trials have more beneficial effects than large trials.

Post hoc analysis

We carried out a post hoc analysis to assess the potential impact of a new trial on the current evidence and thus to determine if a further new trial is justified. We used extended funnel plots (graphical augmentations of the funnel plots commonly used to investigate publication bias in meta-analyses)⁴¹ to assess the impact of a new trial in our meta-analysis. The extended funnel plots provide shaded contours that represent the contribution of a new trial to existing evidence based on statistical simulations.⁴² Addition of data from a new trial of a certain sample size and treatment effect could

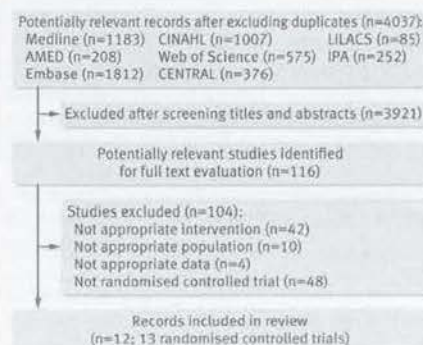


Fig 1 | Flow chart of trials investigating efficacy of paracetamol in spinal pain and osteoarthritis. Numbers of records from each database include duplicates. IPA=International Pharmaceuticals Abstracts, CENTRAL=Cochrane Register of Controlled Trials

RESEARCH

result in the new conclusion that the effect of intervention is clearly worthwhile or clearly not worthwhile, for instance. We conducted extended funnel plots to assess the impact a further trial of paracetamol for spinal pain and hip or knee osteoarthritis would have on the current evidence presented in this meta-analysis. Stata 13 (StataCorp, College Station, TX) was used for this analysis.

Results

Our search results yielded 5498 records, and after excluding duplicates we screened 4037 titles and abstracts. Two independent reviewers evaluated 116 potentially relevant studies, and 12 records (13 randomised controlled trials) met the criteria to be included in this review, with one article reporting results of two trials (fig 1).^{43–54} Ten trials reporting data from 3541 patients evaluated the efficacy of paracetamol in patients with osteoarthritis of the hip or knee,^{43 44 46–51 54} and three trials (1825 patients) inves-

tigated the efficacy of paracetamol in people with low back pain.^{45 52 53} We did not identify any trials in patients with neck pain. Overall, the included trials assessed 5366 patients. We identified two randomised trials published as abstracts and excluded them from this review.^{55 56} One randomised trial investigating the efficacy of paracetamol for low back pain did not report results for the placebo group, and attempts to access these data from the authors and the company that funded the study were unsuccessful.⁴⁵ This trial was included in the review but not in the meta-analysis.

In the included studies paracetamol was primarily administered orally (as tablets/capsules). One trial, however, reported the use of intravenous paracetamol in participants with chronic low back pain.⁵² The total oral dose and dose regimens for paracetamol varied across trials, with 10 trials using a total dose of 3900–4000 mg/day and three trials using 3000 mg/day (table 1). Two trials used a three arm design, one

Table 1 | Characteristics of randomised placebo controlled trials included in review of efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis

Study	Details of participants	Interventions (Dose regimens)	Outcomes and time points
Spinal pain			
Kadler, 2002 ⁴⁵	133 patients (group 1=113, group 2=20); mean age (SD) group 1=34.9 (11.3), group 2=38.0 (9.1); duration: acute (NR)	Group 1: paracetamol 500 mg, 2 tablets, 4 times daily, 4000 mg total. Group 2: oral placebo	Pain (VRS, 0–5); Roland Morris questionnaire (0–24); adverse events; on days 2 and 4
Wetzel, 2014 ⁵² (cross over)	40 patients on chronic opioid therapy, mean age (SD)=57.2 (12.8); duration: chronic (>6 months)	Group 1: single intravenous paracetamol 1000 mg dose. Group 2: intravenous placebo	Pain (VAS, 0–10); Roland Morris questionnaire (0–24); immediately after infusion
Williams, 2014 ⁵³	1652 patients (group 1=550, group 2=549, group 3=553); mean age (SD) group 1=44.1 (14.8), group 2=45.4 (16.7), group 3=45.4 (16.7); duration: acute (<6 weeks)	Group 1: paracetamol 665 mg, 2 tablets, 3 times daily, 3990 mg total. Group 2: paracetamol 500 mg, 1–2 tablets as required, 4–6 hours apart, maximum 8 tablets per day. Group 3: oral placebo. Rescue medication allowed	Pain (NRS, 0–10); Roland Morris questionnaire (0–24); SF-12 physical score (0–100); patient adherence; rescue medication; adverse events; at 1, 2, 4, and 12 weeks
Osteoarthritis			
Amadio, 1983 ⁴³ (cross over)	25 patients; median age (range)=64 (43–80); duration: NR	Group 1: paracetamol 500 mg, 2 tablets, 4 times daily, 4000 mg total. Group 2: oral placebo	50 ft (15 m) walking test; adverse events; at 4 weeks
Zoppi, 1995 ⁴⁴	60 patients (group 1=30, group 2=30); mean age (SD) group 1=57.6 (11.2), group 2=55.3 (11.9); duration: group 1=75.0 (98.2) months, group 2=45.8 (58.6) months	Group 1: effervescent paracetamol 500 mg, 2 tablets, 3 times daily, 3000 mg total. Group 2: effervescent placebo	Pain (VAS, 0–100); adverse events; at 1 week
Case, 2003 ⁴⁶	57 patients (group 1=29, group 2=28); mean age (SD) group 1=62.1 (11.4), group 2=61.7 (9.0); duration: NR	Group 1: paracetamol 500 mg, 2 tablets, 4 times daily, 4000 mg total. Group 2: Oral placebo	WOMAC pain (VAS, 0–500); WOMAC function (0–1200); adverse events; at 2 and 12 weeks
Golden, 2004 ⁴⁷	303 patients (group 1=148, group 2=155); mean age (SD) group 1=61.1 (13.1), group 2=60.3 (13.0); duration: NR	Group 1: paracetamol 1000 mg, 1 tablet, 4 times daily, 4000 mg total. Group 2: Oral placebo	Pain intensity on weight bearing (0–4); 50 ft (15 m) walking test; adverse events; at 1 week
Miceli-Richard, 2004 ⁴⁸	779 patients (group 1=405, group 2=374); mean age (SD)=70 (11); duration: 46 (47) months	Group 1: paracetamol 1000 mg, 1 tablet, 4 times daily, 4000 mg total. Group 2: oral placebo. Rescue medication not allowed	Pain (VAS, 0–100); WOMAC function (0–100); adverse events; patient adherence; at 1 and 6 weeks
Pincus, 2004a (PACES-A cross over trial) ⁴⁹	524 patients; mean age (SE) group 1=63.7 (1.2), group 2=62.8 (1.3); duration group 1: 8.5 (1.0) years, group 2: 8.1 (1.1) years	Group 1: Paracetamol 1000 mg, 1 tablet, 4 times daily, 4000 mg total. Group 2: Oral placebo. Rescue medication allowed	MDHAQ pain (VAS, 0–100); WOMAC (0–100); adverse events; at 6 weeks
Pincus, 2004b (PACES-B cross over trial) ⁴⁹	556 patients; mean age (SE) group 1=64.8 (1.3), group 2=63.4 (1.3); duration group 1: 10.4 (1.3) years, group 2: 9.5 (1.1) years	Group 1: paracetamol 1000 mg, 1 tablet, 4 times daily, 4000 mg total. Group 2: oral placebo. Rescue medication allowed	MDHAQ pain (VAS, 0–100); WOMAC (0–100); adverse events; at 6 weeks
Herrero-Beaumont, 2007 ⁵¹	212 patients (group 1=108, group 2=104); mean age (SD) group 1=63.8 (7.2), group 2=64.5 (6.9); duration: group 1: 6.5 (5.3) years, group 2: 7.2 (5.8) years	Group 1: paracetamol 1000 mg, 1 tablet, 3 times daily, 3000 mg total. Group 2: oral placebo. Rescue medication allowed	WOMAC pain (Likert, 0–20); WOMAC function (0–68); rescue medication; adverse events; at 6 months
Altman, 2007 ⁵⁰	483 patients (group 1=160, group 2=158, group 3=165); mean age (range)=62.2 (40–90); duration: NR	Group 1: paracetamol ER 1300 mg, 3 times daily, 3900 mg total. Group 2: paracetamol 650 mg, 3 times daily, 1950 mg total. Group 3: oral placebo. Rescue medication allowed	WOMAC pain (VAS, 0–100); WOMAC function (0–100); adverse events; at 12 weeks
Prior, 2014 ⁵⁴	542 patients (group 1=267, group 2=275); mean age (SD) group 1=61.7 (10.2), group 2=61.7 (10.1); duration: NR	Group 1: paracetamol ER 650 mg, 2 tablets, 3 times daily, 3900 mg total. Group 2: oral placebo. Rescue medication allowed, but limited	WOMAC pain (VAS, 0–100); WOMAC function (0–100); adverse events; at 2 and 12 weeks

VRS=verbal rating scale, VAS=visual analogue scale, NRS=numeric rating scale, NR=not reported, WOMAC=Western Ontario and McMaster Universities arthritis index, MDHAQ=multi-dimensional health assessment questionnaire, SF-12=12-item short form health survey, Duration=duration of condition, ER=extended release.

included a third group that received paracetamol as required,⁵³ and another included a third group that received a lower dose of paracetamol (650 mg, one tablet, three times/day, 1950 mg total).⁵⁰ All three treatment groups were included in the meta-analyses following the recommendation in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.²⁴ The washout period before treatment started varied across trials, ranging from one day to six months. The washout periods were 12 weeks for corticosteroids,⁵¹ six weeks for intra-articular steroids,⁴³ and ranged from three days to two weeks for non-steroidal anti-inflammatories.^{43 46–48} Patients stopped taking simple analgesics from one to 10 days.^{43 46 48 52} One trial reported that the washout for glucosamine drugs was six months,⁵³ and two trials used “five half lives” to define this period.^{50 54}

We included six trials that reported data from people with chronic pain,^{44 48 49 51 52} and two studies that included people with acute pain only.^{45 53} The remaining studies did not report the duration of pain or disability. Nine trials used the diagnosis of osteoarthritis based on image evidence and clinical assessment,^{43 46–51 54} whereas one trial based the diagnosis solely on image evidence.⁴⁴ Two trials used a clear definition of low back pain,^{52 53} and one trial used a simple question to define patients (“do the muscles of your low back hurt?”).⁴⁵ Table 1 includes more detailed information on included trials.

Figure 2 summarises the assessment of risk of bias for individual trials. Twelve trials had at least one domain judged as unclear risk of bias. Four trials had at least one domain considered as high risk of bias, and only one trial had all bias domains judged as low risk of bias. Most trials (nine) failed to report the method used to generate the sequence allocation, though all reported being randomised studies. Three trials adopted an appropriate method of concealment of allocation, and only one trial failed to report blinding of patients, personnel, and outcome assessors. Eight trials were funded by companies that produce paracetamol and were considered as having unclear risk of bias for the other sources of bias domain. As only one study reported data for intermediate term follow-up, its results were pooled with trials reporting data for short term follow-up. None of the included trials reported data for long term follow-up. The inspection of the funnel plot and the lack of significance of the Egger's test ($P=0.21$) suggested no serious small study effects (see appendix 2, fig A). We therefore considered that no meta-analysis presented serious publication bias according to the GRADE approach. Figure 3 summarises pooled effect sizes for pain and disability at immediate and short term follow-up. Tables 2 and 3 present individual trial results and calculations of effect sizes.

Spinal pain

Immediate term follow-up

Two trials including 1692 patients with low back pain tested the effect of paracetamol compared with placebo

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Altman 2007	?	?	+	+	+	+	?
Amadio & Cummings 1983	?	?	+	+	+	+	?
Case 2003	?	?	+	+	+	+	?
Golden 2004	?	?	+	+	+	+	?
Herrero-Beaumont 2007	+	+	+	+	?	+	?
Miceli-Richard 2004	?	?	+	+	+	+	?
Nadler 2002	?	?	?	?	+	+	?
Pincus 2004a	?	?	+	+	?	+	?
Pincus 2004b	?	?	+	+	?	+	?
Prior 2014	+	+	+	+	?	+	?
Wetzel 2014	+	?	+	+	+	+	?
Williams 2014	+	+	+	+	+	+	+
Zoppi 1995	?	?	+	+	+	+	+

Fig 2 | Risk of bias summary showing review authors' judgments about each risk of bias domain in placebo controlled trials on efficacy of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis. Randomised clinical trials are listed alphabetically by author name

in pain reduction.^{52 53} Pooling showed no effect of paracetamol on pain (weighted mean difference 1.4, 95% confidence interval -1.3 to 4.1; “moderate quality” evidence, downgraded for limitation of study design). For disability, one trial evaluating 1652 patients found no difference between paracetamol and placebo (-1.9, -4.8 to 1.0).⁵³ The quality of evidence for disability in the immediate term was rated “high quality” according to the GRADE approach.

Short term follow-up

Only one trial investigated the short term efficacy of paracetamol in 1652 patients with low back pain.⁵³ This trial showed no effect of paracetamol on pain intensity (weighted mean difference -0.5, 95% confidence interval -2.9 to 1.9), disability (0.4, -1.7 to 2.5), or quality of life measured by the 12-item short form health survey (SF-12 version 2) (0.4, -0.9 to 1.7) at short term follow-up. The quality of evidence (GRADE) for

RESEARCH

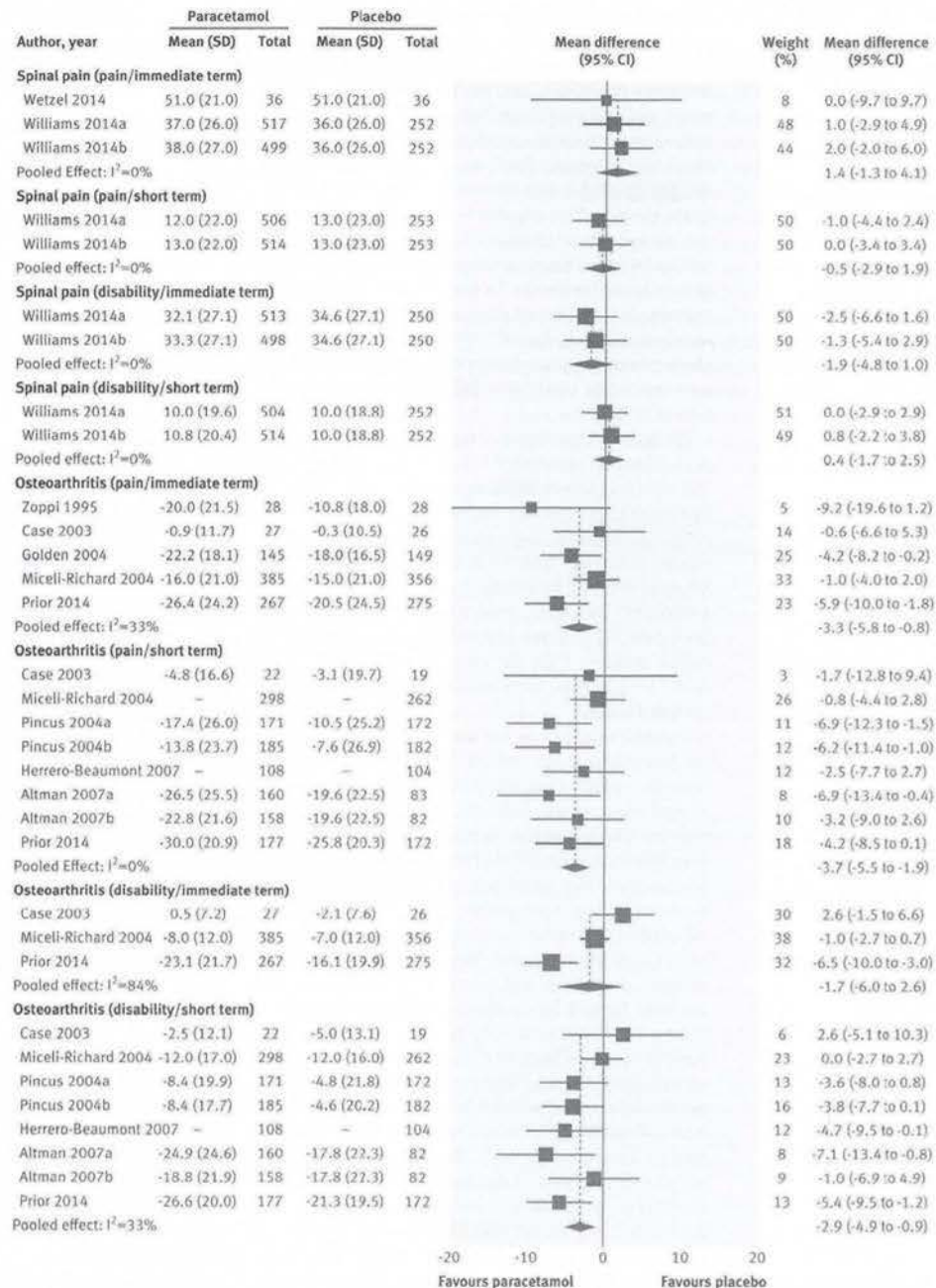


Fig 3 | Weighted mean differences for pain and disability in placebo controlled trials on efficacy of paracetamol for spinal pain and hip or knee osteoarthritis. Pain and disability are expressed on scale of 0–100. Immediate term=follow-up ≤ 2 weeks; short term=follow-up evaluations > 2 weeks but ≤ 3 months. Studies ordered chronologically within subgroups

all three outcomes was rated as “high quality.” Tables 4 and 5 summarise the findings and quality assessment (GRADE) for outcomes ranked as critical for decision making.

Osteoarthritis

Immediate term follow-up

Five trials reported data from 1741 patients with hip or knee osteoarthritis and were included in a meta-analysis

Table 2 | Calculation of effect sizes for immediate and short term pain and disability outcome measures in people with spinal pain randomised to paracetamol or placebo

	Outcome scale	Range	Mean (SD or SE), extracted		Mean (SD), converted*		No of patients		Mean difference (95% CI)	Analytic method
			Paracetamol	Placebo	Paracetamol	Placebo	Paracetamol	Placebo		
Pain/immediate term										
Wetzel, 2014 ⁵²	VAS	0–10	5.1 (2.1)	5.1 (2.1)	51.0 (21.0)	51.0 (21.0)	36	36	0.0 (–9.7 to 9.7)	FV
Williams, 2014a ^{53†}	NRS	0–10	3.7 (2.6)	3.6 (2.6)	37.0 (26.0)	36.0 (26.0)	517	252	1.0 (–2.9 to 4.9)	FV
Williams, 2014b ^{53‡}	NRS	0–10	3.8 (2.7)	3.6 (2.6)	38.0 (27.0)	36.0 (26.0)	499	252	2.0 (–2.0 to 6.0)	FV
Pain/short term										
Williams, 2014a ^{53†}	NRS	0–10	1.2 (2.2)	1.3 (2.3)	12.0 (22.0)	13.0 (23.0)	506	253	–1.0 (–4.4 to 2.4)	FV
Williams, 2014b ^{53‡}	NRS	0–10	1.3 (2.2)	1.3 (2.3)	13.0 (22.0)	13.0 (23.0)	514	253	0.0 (–3.4 to 3.4)	FV
Disability/immediate term										
Williams, 2014a ^{53†}	RMQ	0–24	7.7 (6.5)	8.3 (6.5)	32.1 (27.1)	34.6 (27.1)	513	250	–2.5 (–6.6 to 1.6)	FV
Williams, 2014b ^{53‡}	RMQ	0–24	8.0 (6.5)	8.3 (6.5)	33.3 (27.1)	34.6 (27.1)	498	250	–1.3 (–5.4 to 2.9)	FV
Disability/short term										
Williams, 2014a ^{53†}	RMQ	0–24	2.4 (4.7)	2.4 (4.5)	10.0 (19.6)	10.0 (18.8)	504	252	0.0 (–2.9 to 2.9)	FV
Williams, 2014b ^{53‡}	RMQ	0–24	2.6 (4.9)	2.4 (4.5)	10.8 (20.4)	10.0 (18.8)	514	252	0.8 (–2.2 to 3.8)	FV

NRS=numerical rating scale, VAS=visual analogue scale, RMQ=Roland-Morris questionnaire, FV=final value.

*Used to calculate treatment effect.

†Paracetamol (as recommended; paracetamol 665 mg, 2 tablets, 3 times daily, 3990 mg total) v placebo. Placebo group sample size was divided by 2.

‡Paracetamol (as required; paracetamol 500 mg, 1–2 tablets as required, 4–6 hours apart, maximum 8 tablets per day) v placebo. Placebo group sample size was divided by 2.

to evaluate the immediate effect of paracetamol in pain reduction.^{44–48–54} Pooling showed that paracetamol has a small benefit when compared with placebo in reducing pain (weighted mean difference –3.3, 95% confidence interval –5.8 to –0.8; “high quality” evidence). For disability, pooling of three trials with 1378 patients showed no immediate effect of paracetamol (–1.7, –6.0 to 2.6; “moderate quality” evidence, downgraded for inconsistency).^{46–48–54}

Short term follow-up

At short term follow-up, seven trials including 3153 patients with hip or knee osteoarthritis were pooled to estimate the efficacy of paracetamol in reducing pain and disability.^{46–48–51–54} Pooling showed a significant small effect favouring paracetamol for pain (weighted mean difference –3.7, 95% confidence interval –5.5 to –1.9). Similarly, a significant but small benefit of paracetamol was found for short term reduction in disability (–2.9, –4.9 to –0.9). The quality of evidence (GRADE) for both pooling was rated as “high quality.”

Secondary outcomes

Our secondary outcomes included adverse effects, patient adherence, and use of rescue medication. Fig 4 summarises the results.

Adverse effects

The type of adverse events reported by patients varied substantially between trials. Nine trials investigated the number of participants reporting any adverse event.^{43–44–47–50–51–54} There was no difference in the number of patients reporting adverse events between the paracetamol and placebo groups (risk ratio 1.0, 95% confidence interval 0.9 to 1.1; “moderate quality” evidence). The number of patients reporting any serious adverse event (as defined by each study) was also similar in both paracetamol and placebo groups (1.2, 0.7 to 2.1; “moderate quality” evidence).^{48–51–53–54} Ten trials reported data on the number of patients **withdrawn** from the study

because of adverse events, with three of these trials reporting **no drop outs** from adverse events. We found no significant difference between groups for this outcome (1.2, 0.9 to 1.5; “high quality” evidence).^{44–46–48–51} Three trials evaluated the results of liver function tests to detect adverse effects of paracetamol (activities of alanine aminotransferase, and/or aspartate aminotransferase) in participants with osteoarthritis,^{50–51–54} where an abnormal test was defined as hepatic enzyme activity 1.5 times the upper limit of the reference range or over. Pooling showed that participants taking paracetamol are nearly four times more likely to have abnormal results on liver function tests than participants taking placebo (3.8, 1.9 to 7.4; “high quality” evidence).

Patient adherence

Two trials in patients with low back pain and osteoarthritis investigated adherence to study treatments, defined as the number of patients reporting consumption of more than 70%⁵³ or 85%⁴⁸ of the recommended dose. We found no difference in the number of participants adhering to study treatments between paracetamol and placebo groups from the pooling of two trials (risk ratio 1.0, 95% confidence interval 0.9 to 1.1; “moderate quality” evidence, downgraded for inconsistency).

Use of rescue medication

This was measured as the number of patients using a rescue medication (naproxen 250 mg, two tablets initially then one tablet every six to eight hours as needed,⁵³ or ibuprofen 400 mg, one tablet every eight hours for a maximum of three days⁵¹) during the trial. Pooled analysis of two trials in low back pain and osteoarthritis showed no difference between the paracetamol and placebo groups (risk ratio 0.7, 95% confidence interval 0.4 to 1.3; “high quality” evidence).

Secondary exploratory analysis

The results from our secondary analyses on the potential impact of individual risk of bias domains on our

Table 3 | Calculation of effect sizes for immediate and short term pain and disability outcome measures in people with osteoarthritis randomised to paracetamol or placebo

Outcome scale	Range	Mean (SD or SE), extracted		Mean (SD), converted*		No of patients		MD (95% CI)	Analytical method*
		Paracetamol	Placebo	Paracetamol	Placebo	Paracetamol	Placebo		
Pain/immediate term									
VAS	0-100	-20.01 (21.54)	-10.81 (18.4)	-20.0 (21.5)	-10.8 (18.0)	28	28	-9.2 (-19.6 to 1.2)	CS
WOMAC pain (VAS)	0-500	-4.7 (58.4)	-1.5 (52.3)	-0.9 (11.7)	-0.3 (10.5)	27	26	-0.6 (-6.6 to 5.3)	CS
Pain on WB	0-4	-0.91 (18.18)	-0.71 (16.58)	-22.2 (18.1)	-18.0 (16.5)	145	149	-4.2 (-8.2 to -0.2)	CS
VAS	0-100	-16.0 (21.0)	-15.0 (21.1)	-16.0 (21.0)	-15.0 (21.0)	385	356	-1.0 (-4.0 to 2.0)	CS
WOMAC pain (VAS)	0-100	-26.4 (1.5)	-20.5 (1.5)	-26.4 (24.2)	-20.5 (24.5)	267	275	-5.9 (-10.0 to -1.8)	CS
Pain/short term									
WOMAC pain (VAS)	0-500	-23.8 (83.2)	-15.3 (98.7)	-4.8 (16.6)	-3.1 (19.7)	22	19	-1.7 (-12.8 to 9.4)	CS
VAS	0-100	NA**	NA**	NA**	NA**	298	262	-0.8 (-4.4 to 2.8)	ANCOVA
MDHAQ pain (VAS)	0-100	-17.4 (2.0)	-10.5 (1.9)	-17.4 (26.0)	-10.5 (25.2)	171	172	-6.9 (-12.3 to -1.5)	CS
MDHAQ pain (VAS)	0-100	-13.8 (1.7)	-7.6 (2.0)	-13.8 (23.7)	-7.6 (26.9)	185	182	-6.2 (-11.4 to -1.0)	CS
WOMAC pain (VAS)	0-20	NA**	NA**	NA**	NA**	108	104	-2.5 (-7.7 to 2.7)	ANCOVA
WOMAC pain (VAS)	0-100	-26.5 (25.5)	-19.6 (22.5)	-26.5 (25.5)	-19.6 (22.5)	160	83	-6.9 (-13.4 to -0.4)	CS
WOMAC pain (VAS)	0-100	-22.8 (21.6)	-19.6 (22.5)	-22.8 (21.6)	-19.6 (22.5)	158	82	-3.2 (-9.0 to 2.6)	CS
WOMAC pain (VAS)	0-100	-30.0 (1.6)	-25.8 (1.5)	-30.0 (20.9)	-25.8 (20.3)	177	172	-4.2 (-8.5 to 0.1)	CS
Disability/immediate term									
WOMAC function	0-1700	78 (123.1)	-35.6 (129.9)	0.5 (7.2)	-2.1 (7.6)	27	26	2.6 (-1.5 to 6.6)	CS
WOMAC function	0-100	-8.0 (12.0)	-7.0 (12.0)	-8.0 (12.0)	-7.0 (12.0)	385	356	-1.0 (-2.7 to 0.7)	CS
WOMAC function	0-100	-23.1 (1.3)	-16.6 (1.2)	-23.1 (21.7)	-16.1 (19.9)	267	275	-6.5 (-10.0 to -3.0)	CS
Disability/short term									
WOMAC function	0-1700	-41.8 (205.6)	-85.6 (223.2)	-2.5 (12.1)	-5.0 (13.1)	22	19	2.6 (-5.1 to 10.3)	CS
WOMAC function	0-100	-12.0 (17.0)	-12.0 (16.0)	-12.0 (17.0)	-12.0 (16.0)	298	262	0.0 (-2.7 to 2.7)	CS
WOMAC total	0-100	-8.4 (1.5)	-4.8 (1.7)	-8.4 (19.9)	-4.8 (21.8)	171	172	-3.6 (-8.0 to 0.8)	CS
WOMAC total	0-100	-8.4 (1.3)	-4.6 (1.5)	-8.4 (17.7)	-4.6 (20.2)	185	182	-3.8 (-7.7 to 0.1)	CS
WOMAC function	0-68	NA**	NA**	NA**	NA**	108	104	-4.7 (-9.5 to -0.1)	ANCOVA
WOMAC function	0-100	-24.9 (24.6)	-17.8 (22.3)	-24.9 (24.6)	-17.8 (22.3)	160	82	-7.1 (-13.4 to -0.8)	CS
WOMAC function	0-100	-18.8 (21.9)	-17.8 (22.3)	-18.8 (21.9)	-17.8 (22.3)	158	82	-1.0 (-6.9 to 4.9)	CS
WOMAC function	0-100	-26.6 (1.5)	-21.3 (1.5)	-26.6 (20.9)	-21.3 (19.5)	177	172	-5.4 (-9.5 to -1.2)	CS

CI=95% confidence interval, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LC3=3-item scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance,

MD=mean difference, SD=standard deviation, SE=standard error, VAS=visual analogue scale, LK3=Likert scale, CS=change score, ANCOVA=analysis of covariance, NA=not applicable, MDHAQ=multidimensional health assessment questionnaire, WOMAC=Western Ontario MacMaster osteoarthritis index.

*Used to calculate treatment effect.

†Mean calculated from graphs.

‡SD from baseline.

§Average SD adopted from similar studies, Zoppi, Case, and Miceli-Richard.

¶SD calculated using SE and sample size.

**Weighted mean difference and 95% CI provided.

††Paracetamol (paracetamol extended release 1300 mg, 3 times daily, 3900 mg total) v placebo. Placebo sample size was divided by 2.

‡‡Paracetamol (paracetamol 650 mg, 3 times daily, 1950 mg total) v placebo. Placebo sample size was divided by 2.

Table 4 | Summary of findings and quality of evidence assessment for outcomes classified as critical for clinical decision making in patients with spinal pain randomised to paracetamol or placebo

Time point	Summary of findings			Quality of evidence assessment (GRADE)			
	No of patients	Effect size* (95% CI)	Study limitation	Inconsistency	Imprecision	Quality	Importance
Pain							
Immediate term	1592 (2 trials)	1.4 (−1.3 to 4.1)	−1	None	None	Moderate	Critical
Short term	1526 (1 trial)	−0.5 (−2.9 to 1.9)	None	None	None	High	Critical
Disability							
Immediate term	1511 (1 trial)	−1.9 (−4.8 to 1.0)	None	None	None	High	Critical
Short term	1522 (1 trial)	0.4 (−1.7 to 2.5)	None	None	None	High	Critical

*Weighted mean difference. Negative value favours paracetamol.

†≥25% of studies included in analysis had at least one bias domain judged as high risk of bias according to Cochrane Collaboration's tool.

Table 5 | Summary of findings and quality of evidence assessment for outcomes classified as critical for clinical decision making in patients with osteoarthritis randomised to paracetamol or placebo

Time point	Summary of findings			Quality of evidence assessment (GRADE)			
	No of patients (trials)	Effect size* (95% CI)	Study limitation	Inconsistency	Imprecision	Quality	Importance
Pain							
Immediate term	1686 (5)	−3.3 (−5.8 to −0.8)	None	None	None	High	Critical
Short term	2355 (7)	−3.7 (−5.5 to −1.9)	None	None	None	High	Critical
Disability							
Immediate term	1336 (3)	−1.7 (−6.0 to 2.6)	None	−1†	None	Moderate	Critical
Short term	2354 (7)	−2.9 (−4.9 to −0.9)	None	None	None	High	Critical
Adverse events (all short term)‡							
Any	4846 (9)	1.0 (0.9 to 1.1)	None	−1†	None	Moderate	Critical
Serious§	4852 (7)	1.2 (0.7 to 2.1)	None	−1†	None	Moderate	Critical
Drop out¶	3023 (7)	1.2 (0.9 to 1.5)	None	None	None	High	Critical
Liver**	1237 (3)	3.8 (1.9 to 7.4)	None	None	None	High	Critical

*Weighted mean difference (negative value favours paracetamol) for pain and disability; risk ratio for adverse events.

†Wide variance of point estimates across studies or large heterogeneity between trials ($I^2 > 50\%$).

‡Includes patients with hip/knee osteoarthritis and low back pain.

§As defined by each study.

¶Patients withdrawn from study because of adverse events.

**No of patients with abnormal results on liver function test (AST/ALT > 1.5 ULN).

treatment effects are presented in fig B in appendix 2. None of the individual domains had a significant influence on the estimated treatment effect. Our stratified analysis between small and large trials showed a difference of effects of 1.4 (95% confidence interval −2.8 to 5.6), indicating that smaller trials tend to report less beneficial effects, though this difference was not significant ($P=0.51$).

Extended funnel plot assessment

After consideration of the results we carried out a post hoc analysis to assess the effect of a new trial in our meta-analysis using extended funnel plots. Our results confirm that the results of a new trial added to current evidence would not change the conclusion that paracetamol does not deliver a clinically important benefit (at least 9 points out of a 0–100 range) for spinal pain and osteoarthritis (see fig C in appendix 2).

Discussion

There is “high quality” evidence that paracetamol has a significant but small effect in patients with hip or knee osteoarthritis compared with placebo in the short term. The small effects, < 4 points on a 0–100 point scale, are not likely to be meaningful for clinicians or patients. “High quality” evidence shows that paracetamol is ineffective for low back pain, but we found no trials investigating neck pain. We also found “high quality” evidence that paracetamol increases the risk of having an abnormal result on liver function tests by nearly fourfold, although the impact of this on clinically relevant patient outcomes is unclear. Adherence to the treatment protocol was similar in both paracetamol and placebo groups, and there was also no difference in the use of rescue medication. Overall, our results are based on “high quality” evidence (GRADE), and therefore further research is unlikely to change this evidence. This systematic review should inform clinical practice and policy with regard to first line care of these patients.

etamol is ineffective for low back pain, but we found no trials investigating neck pain. We also found “high quality” evidence that paracetamol increases the risk of having an abnormal result on liver function tests by nearly fourfold, although the impact of this on clinically relevant patient outcomes is unclear. Adherence to the treatment protocol was similar in both paracetamol and placebo groups, and there was also no difference in the use of rescue medication. Overall, our results are based on “high quality” evidence (GRADE), and therefore further research is unlikely to change this evidence. This systematic review should inform clinical practice and policy with regard to first line care of these patients.

Strengths and weaknesses of the study

This systematic review was prospectively registered, and we followed the protocol thoroughly. We included only placebo controlled trials in the review as they provide the best evidence on the efficacy of pharmacological treatment.²² We included 13 randomised trials, 10 in people with hip or knee osteoarthritis, and three investigating people with low back pain. We included two more trials than the last meta-analysis investigating people with osteoarthritis,¹⁵ and three more than the last review on people with spinal pain.²¹ To facilitate the

RESEARCH

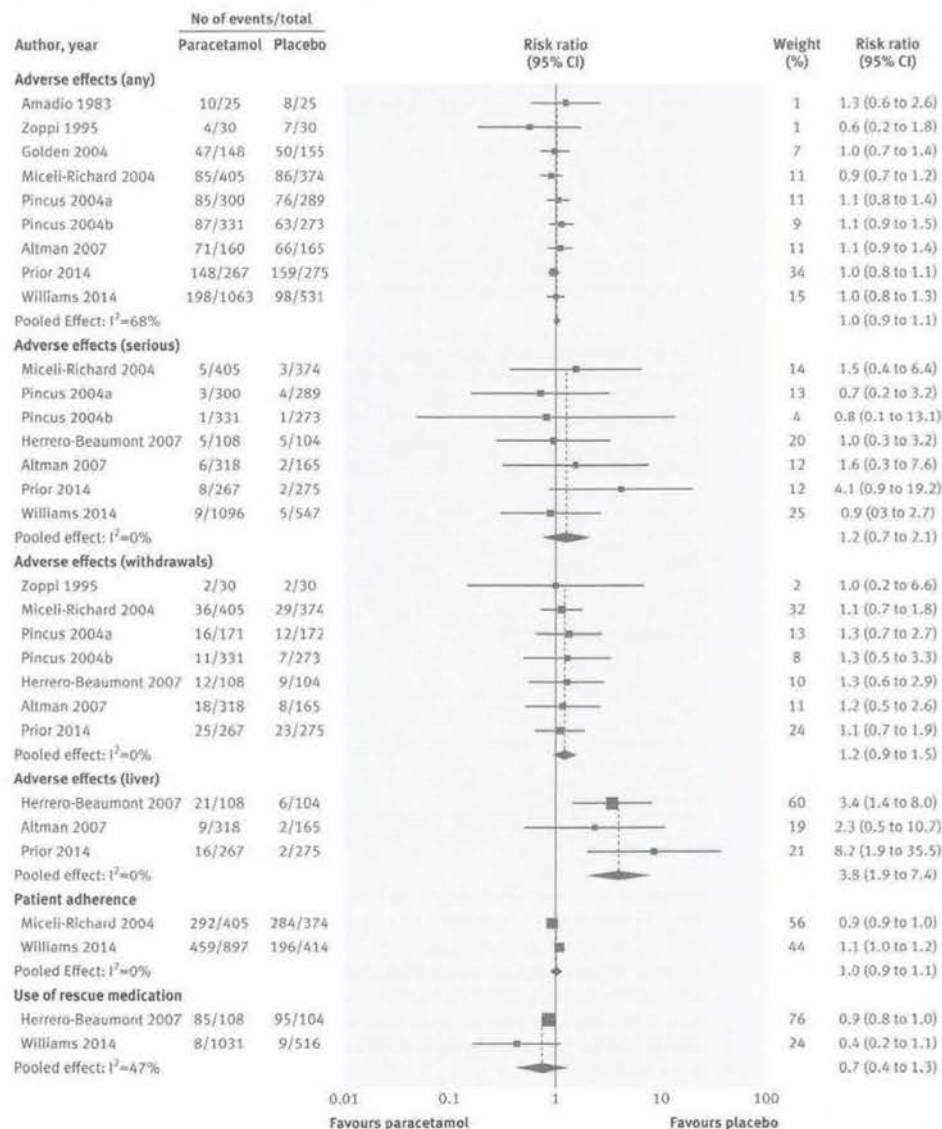


Fig 4 | Risk ratio for safety outcome measures, patient adherence, and use of rescue medication in placebo controlled trials on efficacy of paracetamol compared with placebo. Any=No of patients reporting any adverse event; serious=No of patients reporting any serious adverse event (as defined by each study); withdrawals=No of patients withdrawn from study because of adverse events; liver=No of patients with abnormal results on liver function tests. Studies are ordered chronologically within subgroups

interpretation of our results, we provide precise estimates and clinically interpretable scores on 0–100 point scales of pain and disability. Overall, the quality of evidence for our outcomes considered critical for clinical decision making was ranked “high” according to the GRADE system. Moreover, this is the first review to report evidence of changes in hepatic enzyme activity associated with paracetamol, patient adherence, and use of rescue medication in patients with osteoarthritis and spinal pain. Other strengths of our review included

lack of restrictions to publication language or date and use of hand search of clinical trial registries (for example, ClinicalTrials.gov) and relevant websites for unpublished trials.

The number of studies in each meta-analysis was relatively small because of small number of trials available on this topic (paracetamol versus placebo for spinal pain and osteoarthritis). For instance, in the meta-analyses investigating the efficacy of paracetamol on pain reduction for back pain we have

included a maximum number of two trials, and for osteoarthritis we included a maximum number of seven trials in a meta-analysis. Moreover, none of the trials reported data for long term follow-up, and our results are limited to the immediate and short term efficacy of paracetamol. Although we included three trials investigating spinal pain, none of these trials included patients with neck pain. In addition, one of the included trials did not report results for the placebo group,⁴⁵ and attempts to gain access to these data were unsuccessful. Most of the included trials used the maximum dose of 4000 mg/day recommended by the US Food and Drug Administration: seven trials used 4000 mg/day as the maximum dose, two trials used 3990 mg as the maximum dose, and two trials used 3900 mg as the maximum dose. Only two trials used 3000 mg/day as the maximum dose.

Strengths and weaknesses in relation to other studies

Previous meta-analyses have concluded that paracetamol significantly reduces pain in people with hip or knee osteoarthritis.^{13–15} One of these reviews reported no difference in toxicity, defined by the number of patients reporting any adverse event.¹⁴ All **endorsed** the use of paracetamol for pain reduction in such patients. Our review included two trials not previously identified in the most recent previous meta-analysis, and our results show only a small clinically irrelevant benefit of paracetamol for pain and disability at short term follow-up.

Supratherapeutic doses of paracetamol can **overwhelm** the normal metabolic pathways and protective mechanisms in the liver and produce dangerous amounts of a toxic metabolite, *N*-acetyl-*p*-benzoquinoneimine.⁵⁷ Most commonly this is seen in intentional overdoses, and the consequence can be **liver failure**. However, the drug has been used extensively for decades for chronic musculoskeletal conditions, and there is **scant** evidence for clinically significant toxicity with regular doses of up to 4000 mg/day in **otherwise** healthy adults, although some researchers contest this.¹⁷ The significant effect on hepatic enzymes that we show is well known,⁵⁸ but a **link** with clinically important toxicity is still uncertain.

Implications for clinicians and policymakers

Interventions such as drugs that **aim** to provide symptomatic relief have been associated with improvement of physical function in people with osteoarthritis.^{59–60} Similarly, there is a high correlation of changes in pain scores and function scores in people with low back pain.^{61–62} This evidence supports the use of drugs for pain relief to improve function in these conditions, and, overall, we have shown consistent results across pain and disability outcome measures. We found that paracetamol is ineffective on both pain and disability outcomes for low back pain in the immediate and short term and is not clinically superior to placebo on both pain and disability outcomes for osteoarthritis.

Although **thresholds** for clinically important differences between groups are unknown for osteoarthritis, a recent study has used a minimal clinically important

difference of 0.9 on a 0–10 scale (or 9 on a 0 to 100 scale) based on the median difference found in previous large trials including patients with osteoarthritis.³² Our largest observed effect size of –3.7 points on a 0–100 pain scale, favouring paracetamol, is unlikely to be considered clinically important by patients or clinicians. Moreover, the lower **boundary** of the 95% confidence interval of this effect size was –5.5 and still did not **reach** the minimal clinically important difference of –9 defined in this review. Our results therefore provide an argument to reconsider the **endorsement** of paracetamol in clinical practice guidelines for low back pain and hip or knee osteoarthritis.

Recent evidence on lower limb osteoarthritis shows that exercises (such as **strengthening** exercise) compared with no exercise control result in large treatment effects for pain reduction (mean difference –2.3, 95% confidence interval –2.8 to –1.26; on a 10 cm visual analogue scale).⁶³ This effect size is much larger than the largest effect size from our pooled analyses on short term effects of paracetamol for hip or knee osteoarthritis. Paracetamol alone therefore might not be sufficient to treat hip or knee osteoarthritis and might need to be accompanied by other **management** strategies, such as exercises and advice/education. Future trials, however, are needed to assess the combined effect of these interventions in patients with osteoarthritis.

Unanswered questions and future research

This systematic review shows precise and clinically interpretable estimates of the size of the effect of paracetamol compared with placebo in the management of spinal pain and osteoarthritis of the hip or knee. Although our results provide “high quality” evidence that paracetamol does not provide a clinically important effect in the short term, the long term effect of this drug in the treatment of spinal pain and osteoarthritis remains unknown. Moreover, we found higher risk of abnormal results on liver function tests in patients taking paracetamol, though the clinical implications of this are uncertain. The effects of paracetamol for neck pain are unknown as we found no trials including participants with this condition.

Contributors: GCM, MLF, CGM, PHF, C-WCL, ROD, and AJMcL were involved in the conception and design of the review. GCM, MLF, and MBP developed the search strategy and performed study selection. GCM and MBP extracted data from included studies. GCM and MLF were involved in the data analysis. GCM, MLF, CGM, PHF, C-WCL, ROD, and AJMcL were involved in the interpretation and discussion of results. GCM drafted the manuscript, and MLF, CGM, and PHF contributed to the drafting of the review. CCL, ROD, MBP, and AJMcL revised it critically for important intellectual content. All authors approved the final version of the article. All authors had access to all of the data in the study and can take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. MLF is guarantor.

Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. GCM and MBP hold an international postgraduate research scholarship/postgraduate award from the Australian Government. CGM is supported by a research fellowship from the National Health and Medical Research Council. MLF holds a fellowship from Sydney Medical Foundation/Sydney Medical School. CCL holds a career development fellowship from the National Health and Medical Research Council, Australia. RD is a chief investigator on NH&MRC Programme Grant No 1054146. AJM is an investigator on the NHMRC Centre for Research Excellence in Medicines and Ageing.

Competing interests: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/doi_disclosure.pdf and declare: AJM received support from GlaxoSmithKline for a PhD scholarship, and AJM, ROD, CGM, and C-WCL received support from GlaxoSmithKline for the PACE trial.

Data sharing: No additional data available.

Transparency: The lead author (GCM) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; no important aspects of the study have been omitted.

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

- Competing interests:** All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf and declare: AJM received support from GlaxoSmithKline for a PhD scholarship, and AJM, ROD, CGM, and C-WCL received support from GlaxoSmithKline for the PACE trial.
- Ethical approval:** Not required.
- Data sharing:** No additional data available.
- Transparency:** The lead author (GCM) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; no important aspects of the study have been omitted.
- This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
 - Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1323–30.
 - Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:968–76.
 - Hoy D, March L, Woolf A, et al. The global burden of neck pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1309–15.
 - United States Bone and Joint Initiative. The burden of musculoskeletal diseases in the United States. 3rd ed. American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2014. www.boneandjointburden.org.
 - Bertin P, Berquemet L, Corbille A, et al. The therapeutic management of chronic pain in ambulatory care patients aged 65 and over in France: the SAGES Cohort. Baseline data. *J Nutr Health Aging* 2013;17:681–6.
 - Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478–91.
 - Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISt). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669–81.
 - Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISt). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
 - Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:665–76.
 - McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363–88.
 - Wise J. NICE keeps paracetamol in UK guidelines on osteoarthritis. *BMJ* 2014;348:g1545.
 - Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901–7.
 - Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004257.
 - Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part II. Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476–99.
 - Tylenol (acetaminophen) professional product information. McNeil Consumer Healthcare. 2010.
 - Jalan R, Williams R, Bernuau J. Paracetamol: are therapeutic doses entirely safe? *Lancet* 2006;368:2195–6.
 - Graham GG, Davies MJ, Day RO, et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 2013;21:201–32.
 - Graham GG, Day RO, Graudins A, et al. FDA proposals to limit the hepatotoxicity of paracetamol (acetaminophen): are they reasonable? *Inflammopharmacology* 2010;18:47–55.
 - Labat TL, Brien JA, Fransen M, et al. Patient preferences for adherence to treatment for osteoarthritis: the Medication Decisions in
 - Osteoarthritis Study (MEDOS). *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:160.
 - Davies RA, Maher CG, Hancock MJ. A systematic review of paracetamol for non-specific low back pain. *Eur Spine J* 2008;17:1423–30.
 - Freedman B. Placebo-controlled trials and the logic of clinical purpose. *IRB* 1990;12:1–6.
 - Liberali A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
 - Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. Cochrane Collaboration. 2009.
 - Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
 - Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
 - Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64:395–400.
 - Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1303–10.
 - Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011;64:407–15.
 - Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1296–302.
 - Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1283–93.
 - Wandel S, Jun P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c675.
 - Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629–34.
 - Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1277–82.
 - Hjermstad ML, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:1073–93.
 - Kersten P, White PJ, Tennant A. The visual analogue WOMAC 3.0 scale—internal validity and responsiveness of the VAS version. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:80.
 - Pincus T, Yazici Y, Bergman M. Development of a multi-dimensional health assessment questionnaire (MDHAQ) for the infrastructure of standard clinical care. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:519–28.
 - Bellamy N. WOMAC osteoarthritis index user guide IV. University of Queensland. 2000.
 - Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539–58.
 - Nuesch E, Trells S, Reichenbach S, et al. Small study effects in meta-analyses of osteoarthritis trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2010;341:241.
 - Langan D, Higgins JP, Gregory W, et al. Graphical augmentations to the funnel plot assess the impact of additional evidence on a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2012;65:511–9.
 - Ferreira ML, Herber RD, Crowther MJ, et al. When is a further clinical trial justified? *BMJ* 2012;345:e5913.
 - Amadio PJ, Cummings DM. Evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res Clin Exp* 1983;34:59–66.
 - Zoppi M, Peretti G, Boccad E. Placebo-controlled study of the analgesic efficacy of an effervescent formulation of 500 mg paracetamol in arthritis of the knee or the hip. *Eur J Pain* 1995;1:642–48.
 - Nadler SF, Steiner DJ, Erasala GN, et al. Continuous low-level heat wrap therapy provides more efficacy than ibuprofen and acetaminophen for acute low back pain. *Spine* 2002;27:1012–7.
 - Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch Intern Med* 2003;163:169–78.
 - Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther* 2004;11:85–94.
 - Miceli-Richard C, Le Bars M, Schmidely N, et al. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 2004;63:923–30.
 - Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient preference for placebo, acetaminophen (paracetamol) or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:931–39.

- 50 Altman RD, Zinsenheim JR, Temple AR, et al. Three-month efficacy and safety of acetaminophen extended-release for osteoarthritis pain of the hip or knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:454–61.
- 51 Herreto-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007;56:555–67.
- 52 Wetzel L, Zadrazil M, Paternostro Sluga T, et al. Intravenous nonopioid analgesic drugs in chronic low back pain patients on chronic opioid treatment: a crossover, randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:35–40.
- 53 Williams C, Maher C, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1586–96.
- 54 Prior MJ, Harrison DD, Frustaci ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 12 week trial of acetaminophen extended release for the treatment of signs and symptoms of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2377–87.
- 55 Gilmet TJ, Lermusiaux JL, Masse C, et al. Etude contrôlée de l'action antalgique du paracétamol effervescent dans la gonarthrose. *Rev Rhum* 1989;56:269.
- 56 Altman RD. Ibuprofen, acetaminophen and placebo in osteoarthritis of the knee: a six-day double-blind study. *Arthritis Rheum* 1999;42:S403.
- 57 Amar PJ, Schiff ER. Acetaminophen safety and hepatotoxicity—where do we go from here? *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:341–55.
- 58 Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily—a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:87–93.
- 59 Barthel HR, Peniston JH, Clark MB, et al. Correlation of pain relief with physical function in hand osteoarthritis: randomized controlled trial post hoc analysis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R7.
- 60 Schein JR, Kosinski MR, Janagap-Benson C, et al. Functionality and health-status benefits associated with reduction of osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1255–65.
- 61 Gronblad M, Hupli M, Wennerstrand P, et al. Interrelation and test-retest reliability of the pain disability index (PDI) and the Oswestry disability questionnaire (ODQ) and their correlation with pain intensity in low back pain patients. *Clin J Pain* 1993;9:189–95.
- 62 Sheldon EA, Bird SR, Smugar SS, et al. Correlation of measures of pain, function, and overall response: results pooled from two identical studies of etoricoxib in chronic low back pain. *Spine* 2008;33:533–8.
- 63 Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5555.

© BMJ Publishing Group Ltd 2015

Appendix 1: Search strategies

Appendix 2: Supplementary figures A-C

4.2. Glossaire

low back	<i>lombaire</i>
osteoarthritis	<i>l'arthrose</i>
disability	<i>handicap</i>
the hip	<i>la hanche</i>
the knee	<i>le genou</i>
healthcare	<i>de santé</i>
expenditure	<i>les dépenses</i>
first line	<i>de première intention</i>
an analgesic	<i>un antalgique</i>
however	<i>cependant</i>
mainly	<i>essentiellement</i>
moreover	<i>de plus</i>
concerns	<i>soucis / problèmes</i>
safety	<i>sécurité</i>
the schedule	<i>le schéma / le plan</i>
adherence	<i>l'adhésion / le respect</i>
at least	<i>pour le moins / au minimum</i>
inception	<i>le démarrage / la création</i>
relevant	<i>pertinent</i>
a disagreement	<i>un désaccord</i>
cauda equina syndrome	<i>le syndrome de la queue de cheval</i>
rheumatoid arthritis	<i>la polyarthrite rhumatoïde</i>
rescue medication	<i>médicaments de secours</i>
unavailable	<i>indisponible</i>
a pooled analysis	<i>une analyse combinée</i>
ranked	<i>classé</i>
downgraded	<i>déclassé / rétrogradé</i>
a funnel plot	<i>un graphique en entonnoir</i>
a scale	<i>une échelle</i>
previous	<i>précédent</i>
further	<i>autre / nouveau / ultérieur</i>
worthwhile	<i>salutaire / valable / rentable</i>
yield	<i>donner / rapporter</i>
overall	<i>globalement / en général</i>
an attempt	<i>une tentative</i>
a washout period	<i>une période de sevrage</i>
a half life	<i>une demi-vie</i>
acute	<i>aigu / intense</i>
solely	<i>uniquement</i>
therefore	<i>par conséquent</i>
weighted	<i>pondéré</i>
withdrawn	<i>retiré / révoqué</i>

a drop out	un abandon
likely	probable
fourfold	multiplié par quatre /quadruplé
a strength	une force
a weakness	une faiblesse
endorse	approuver
overwhelm	dépasser /submerger
a pathway	une trajectoire /une voie
a liver failure	une insuffisance hépatique
scant	faible /insuffisant
otherwise	par ailleurs
a link	un lien
aim to	viser /avoir pour objectif
a threshold	un seuil
a boundary	une limite /une frontière
reach	atteindre
endorsement	l'approbation
strengthening	de renforcement
management	de prise en charge /de gestion

4.3. Questions de LCA

► Question 1

Objectif : S'assurer que l'étude a un objectif clairement défini

Quelles sont les propositions vraies au sujet de cet article ?

- A.** l'objectif est d'examiner l'efficacité du paracétamol dans les rachialgies et l'arthrose de hanche et de genou
- B.** l'objectif est d'examiner l'innocuité du paracétamol
- C.** il s'agit d'une méta-analyse de tous les essais sur l'efficacité du paracétamol sur ces douleurs
- D.** le critère de jugement principal inclut l'efficacité sur la douleur, la qualité de vie et le handicap
- E.** le critère de jugement principal est celui que l'on retrouve dans les différents essais inclus

Réponses : A, B, D

MOTS CLÉS : *efficacy, safety, investigate*

L'objectif est d'examiner l'efficacité et l'innocuité du paracétamol dans les douleurs de la colonne vertébrale et dans l'arthrose de la hanche et du genou.

L'objectif est clairement défini et justifié par le contexte : peu d'effet dans la littérature, inquiétude quant aux effets secondaires (A et B vraies).

Une méta-analyse inclut certains essais, il y a bien entendu une sélection des essais, sur leur méthodologie, leurs puissances, etc. (C fausse).

Le critère de jugement principal est clairement défini et correspond à la proposition D.

C'est un critère de jugement propre à la méta-analyse, les essais n'ont pas forcément tous évalué les mêmes critères mais ils devaient en comporter au moins un : "*trials were eligible for inclusion when they reported at least one of the primary outcome measures*"; cf. Tableau 1 où sont résumés les critères de jugement des différents essais. (E fausse)

► Question 2

Objectif : S'assurer que la recherche bibliographique a été systématique

Au sujet de la méthodologie de la recherche bibliographique, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

- A. deux évaluateurs indépendants ont sélectionné les articles
- B. la recherche bibliographique a été réalisée à partir de nombreuses bases de données
- C. les auteurs ont recherché les données manquantes de certains articles pour exclure le moins d'essais possible
- D. la recherche a été réalisée sur des bases de données d'essais publiés
- E. il n'y a aucune restriction de langue et de date de publication

Réponses : A, B, C, E

MOTS CLÉS : *systematic electronic search, databases, keywords, search strategy*

Sources des données : Cette étude est une méta-analyse systématique.

- La revue systématique a suivi les recommandations PRISMA.
- La recherche électronique systématique a été effectuée sur de nombreuses bases de données : Medline, Embase, AMED, CINAHL, Web of Science, LILACS, International Pharmaceutical Abstracts, et Cochrane Central Register of Controlled Trials. (B vraie)
- Les auteurs ont utilisé une combinaison de mots clefs pertinents pour leur stratégie de recherche.
- Il y a eu deux évaluateurs différents (A vraie).

► Question 3

Objectif : S'assurer que les critères d'inclusion sont clairement définis a priori et appropriés

Au sujet des critères d'inclusion et d'exclusion des essais, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

Les essais...

- A. devaient évaluer au moins l'un des critères de jugement principal de la méta-analyse pour être inclus
- B. qui incluait des douleurs chroniques sévères ont été exclus
- C. qui incluait des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été exclus
- D. qui incluait des patients ayant été opérés de leur arthrose ont été exclus
- E. qui incluait des patients avec une pathologie rachidienne sévère ont été exclus

Réponses : A, C, E

MOTS CLÉS : *symptoms, intensity, duration*

L'intensité et la durée des symptômes n'ont pas été restreintes (B fausse).

Ces essais restaient bien éligibles à l'inclusion ; ce sont les douleurs post opératoires immédiates "*analgesia in immediate postoperative period*" qui ont été exclues (D fausse).

Les maladies graves de la colonne vertébrale et la polyarthrite rhumatoïde ont été exclues (C et E vraies).

► Question 4

Objectif : S'assurer que les données ont été extraites par au moins deux individus

Au sujet de l'extraction des données des essais inclus dans cette méta-analyse, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. deux évaluateurs ont évalué indépendamment le risque de biais
- B. un 3^e évaluateur a résolu les désaccords
- C. les désaccords ont été résolus par consensus

- D.** les essais ont été classés par niveaux de pertinence clinique
- E.** les auteurs ont vérifié l'absence de biais de publication

Réponses : A, C, D, E

MOTS CLÉS : *reviewers, resolve*

Deux évaluateurs (GCM et MBP) ont évalué de façon indépendante le risque de biais des études incluses en s'appuyant sur l'outil de la Cochrane Collaboration (A vraie).

Les désaccords ont été résolus par consensus (B fausse, C vraie).

"The quality of evidence was rated (...) with outcomes relevance for clinical decision making as of limited importance, important, or critical." Il s'agit ici de classer les articles en fonction de la pertinence clinique du résultat. (D vraie)

"We visually judged a funnel plot (...) and used Egger's test to investigate publication bias." (E vraie)

► Question 5

Objectif : Être capable d'identifier les critères d'évaluation

Parmi ces propositions, quels sont les critères d'évaluation choisis pour mesurer l'efficacité du paracétamol ?

- A.** la douleur
- B.** le niveau de handicap
- C.** la qualité de vie
- D.** les effets secondaires
- E.** le recours à d'autres antalgiques

Réponses : A, B, C, E

MOTS CLÉS : *pain intensity, disability status*

Les critères d'évaluation principaux extraits de chaque étude incluaient l'intensité de la douleur, le niveau de handicap et la qualité de vie.

Il faut ajouter à cela le recours à d'autres antalgiques, reflet indirect de l'inefficacité du paracétamol. C'est un critère secondaire, mais la question ne précisait pas à quel type de critère se référer.

► Question 6

Objectif : Être capable d'identifier la définition « d'efficacité »

Concernant la différence à mettre en évidence pour prouver l'efficacité du paracétamol, sa significativité, et sa taille d'effet, quelle(s) proposition(s) est (sont) vraie(s) ?

- A.** la différence doit être supérieure à 9 mm sur une échelle de douleur analogue visuelle de 0-100 mm
- B.** la différence minimum pertinente a été définie par rapport à celle déjà définie pour l'efficacité d'autres médicaments étudiés dans l'arthrose
- C.** l'intervalle de confiance de la différence ne doit pas englober la valeur 1
- D.** tous les critères d'efficacité pris en compte par le critère de jugement principal ont été normalisés sur une échelle de 0-100 mm
- E.** les tailles d'effet du paracétamol ont été analysées en fonction de l'importance de l'essai

Réponses : A, B, D, E

MOTS CLÉS : *visual analogue scale for pain, disability*

Les auteurs ont choisi une différence de 9 mm sur une échelle de douleur analogue visuelle de 0-100 mm comme étant pertinente cliniquement. (A vraie)

Cette estimation a été utilisée dans les revues systématiques passées afin d'évaluer l'efficacité de médicaments contre placebo dans l'arthrose. (B vraie)

"This estimate has been used in past systematic reviews to investigate efficacy of medicines compared with placebo for osteoarthritis."

Quand on veut montrer une différence, le résultat ne doit pas comprendre le 0, qui correspond à une absence de différence ($x-y=0$, donc $x=y$). Lorsqu'il s'agit d'un rapport, le résultat ne doit pas comprendre le 1 ($x/y=1$ donc $x=y$). (C fausse)

Tous les résultats ont été normalisés sur une échelle de 0 à 100. (D vraie)

"Scores for pain and disability were converted to a common 0 to 100 scale (...) Disability measures were also normalised to a scale of 0 to 100."

Les auteurs ont mené une analyse de sensibilité entre des essais importants et des essais plus petits. *"We also conducted a sensitivity analysis between large trials vs small trials."* (E vraie)

► Question 7

Objectif : Être capable de trouver le nombre d'études incluses et analysées

Au sujet du nombre d'études incluses dans cette méta-analyse, quelles propositions sont exactes ?

- A. 12 essais contrôlés randomisés ont été inclus
- B. 6 essais concernaient des douleurs chroniques
- C. 3 essais concernaient des lombalgies
- D. 1 seul essai concernait des lombalgies chroniques
- E. 1 article incluait 2 essais contrôlés randomisés

Réponses : B, C, D, E

MOTS CLÉS : data, chronic pain

12 articles, mais 13 ECR ont été inclus, car un article contenait 2 ECR (A fausse/E vraie).

"12 reports (13 randomized trials) were included."

Les propositions C et D sont vraies : se référer à la Tableau 1. Nous avons inclus 6 essais qui reprenaient des données sur des patients souffrant de douleurs chroniques. *"We included 6 trials that reported data from people with chronic pain."* (B vraie)

► Question 8

Objectif : Être capable d'identifier le résultat principal et de vérifier sa validité

Selon cette phrase : "weighted mean difference -0.5, 95% confidence interval -2.9-1.9", le paracétamol peut-il être considéré comme efficace ?

- A. oui, car le résultat est statistiquement significatif
- B. non, car la différence n'est pas assez importante
- C. non, puisque l'intervalle de confiance comprend le 1
- D. non, car la différence n'est pas statistiquement significative
- E. oui, car l'intervalle de confiance n'inclut pas le 0

Réponses : B, D

MOTS CLÉS : ineffective, pain intensity

Non. Le paracétamol est inefficace pour réduire l'intensité de la douleur à court terme chez les patients souffrant d'une douleur lombaire.

- Les auteurs ont choisi une différence de 9 mm comme pertinente cliniquement, 0.5 est inférieur à 9 mm donc on ne note pas de différence cliniquement pertinente entre le paracétamol et le placebo.
- Le résultat se situe entre -2.9 et 1.9 donc nous sommes sûrs à 95 % d'avoir raison (c'est-à-dire proche de la valeur réelle).
- Le niveau de preuve a été considéré comme « de haute qualité ».

N.B. Une valeur pondérée négative signifie une perte nette, 0 signifie aucune différence et une valeur pondérée positive indique un bénéfice (E aurait pu être vraie si le résultat était pertinent cliniquement ; E fausse et C fausse).

Le résultat n'est ni significatif (IC comprenant le 0) ni cliniquement pertinent selon la pré-définition des auteurs (A fausse, B et D vraies).

► Question 9

Objectif : Être capable d'extrapoler les données et de les appliquer à une situation clinique

Est-ce que le traitement des douleurs lombaires et arthrosiques du genou et de la hanche par le paracétamol se justifie ?

- A.** oui, uniquement dans le cas des douleurs arthrosiques de la hanche et du genou où l'effet est cliniquement pertinent
- B.** non, car les patients ont présenté plus d'effets secondaires dans les groupes "paracétamol" que dans les groupes "placebo"
- C.** non, car l'effet sur les douleurs n'est pas significatif ou non pertinent
- D.** non, pas dans les lombalgies, car il n'y a pas d'effet significatif sur les critères d'évaluation choisis
- E.** oui, car cette méta-analyse n'a pas étudié l'efficacité immédiate du paracétamol dans les 2 heures qui suivent la prise

Réponses : C, D, E

MOTS CLÉS : *lower back pain, statistically significant differences*

Traiter une douleur lombaire avec du paracétamol n'est pas justifié.

Bien qu'ici, on ait trouvé des différences statistiquement significatives par rapport au placebo, ces résultats ont peu de chance d'être reconnus par des patients.

Les différences sont bien statistiquement significatives dans le cas des douleurs de gonarthrose et de coxarthrose, mais ne sont pas cliniquement pertinentes (A fausse).

Il n'y a pas plus d'effets secondaires dans le groupe paracétamol par rapport au groupe placebo (B fausse).

Il n'y a ni un effet cliniquement pertinent, ni un résultat significatif, dans le cas des lombalgies (D vraie) et dans le cas de l'arthrose, il y a une significativité statistique mais pas de pertinence clinique (taille d'effet non suffisante) (C vraie).

► Question 10

Objectif : Savoir reconnaître les points faibles de l'étude

Concernant les points faibles de la méta-analyse identifiés par les auteurs, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

- A.** le petit nombre d'études analysées à cause du nombre limité d'études disponibles
- B.** aucune des études n'a fait état d'un suivi à long terme
- C.** aucune étude n'a traité de la douleur des cervicales
- D.** la dose quotidienne variait d'une étude à une autre
- E.** un biais de publication mis en évidence par le "funnel plot"

Réponses : A, B, C, D

MOTS CLÉS : *studies available, studies analyzed, studies reported, lack of significance*

Le petit nombre d'études analysées à cause du nombre limité d'études disponibles. (A vraie)

Aucune des études n'a fait état d'un suivi à long terme. (B vraie)

Aucune étude n'a traité de la douleur des cervicales. (C vraie)

La dose quotidienne variait d'une étude à une autre. (D vraie)

"The inspection of the funnel plot and the lack of significance of the egger's test suggested no serious small study effects." Le funnel plot a permis, au contraire, de vérifier l'absence de biais de publication. (E fausse)

► Question 11

Objectif : Être capable de reconnaître les points forts de l'étude

Concernant les points forts de l'étude, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

L'étude...

A. est transversale

B. incluait des études contrôlées par placebo

C. est classée comme "de haute qualité"

D. est la première étude à aborder l'activité enzymatique hépatique

E. a suivi le protocole

Réponses : B, C, D, E

- *prospective* (A fausse)
- *included placebo-controlled studies* (B vraie)
- *high GRADE ranking* (C vraie)
- *first review to publish hepatic enzyme activity* (D vraie)
- *followed the protocol* (E vraie)

MOTS CLÉS : *prospective, protocol, placebo-controlled studies*

► Question 12

Objectif : Être capable d'identifier les apports de l'étude par rapport aux études précédentes

Au sujet des apports de cette méta-analyse par rapport à la littérature déjà existante, quelle(s) proposition(s) est (sont) vraie(s) ?

- A. cette étude démontre que le paracétamol réduit de façon cliniquement significative la douleur chez les patients atteints d'arthrose du genou ou de la hanche
- B. toutes les autres études préconisent l'utilisation du paracétamol dans la réduction de la douleur pour ce groupe de patients
- C. deux études sur les douleurs dans l'arthrose qui n'avaient pas été identifiées précédemment ont été incluses
- D. elle prouve une toxicité hépatique à des doses quotidiennes de 4 000 mg, contrairement à une autre revue de la littérature sur le sujet
- E. elle inclut 3 essais de plus que la dernière méta-analyse sur les lombalgies

Réponses : B, C, D, E

"There is high quality evidence that paracetamol offers a small but not clinically important benefit for pain and disability reduction in patients with hip or knee osteoarthritis." (A fausse)

"All endorsed the use of paracetamol for pain reduction in such patients." (B vraie)

"Our review included two trials not previously identified in the most recent previous meta-analysis." (C vraie)

"One of these reviews reported no difference in toxicity." (D vraie)

"We investigated three more than the last review on people with spinal pain." (E vraie)

MOTS CLÉS : non-identified studies, previous meta-analyses

► Question 13

Objectif : Savoir identifier les recommandations

Parmi ces propositions, lesquelles sont des recommandations des auteurs ?

- A. revoir la préconisation du paracétamol dans ce type de douleurs
- B. prescrire plus systématiquement un bilan hépatique à ces patients
- C. prescrire du paracétamol uniquement dans les douleurs d'arthrose du genou et de la hanche
- D. proposer l'exercice physique pour diminuer ces douleurs et améliorer le statut fonctionnel
- E. proposer l'éducation thérapeutique dans ce type d'affection

Réponses : A, D, E

MOTS CLÉS : management strategies, treat, advice/education

Revoir la préconisation du paracétamol dans le traitement des douleurs de la colonne vertébrale. (A vraie)
"Reconsider endorsement of paracetamol in spinal pain."

Les auteurs ne recommandent pas un suivi du bilan hépatique dans leurs conclusions, probablement parce que la signification clinique de la perturbation hépatique n'est pas connue. (B fausse)

Ils ne recommandent la prescription de paracétamol dans aucune des affections étudiées. (C fausse)

Selon les auteurs, il serait intéressant d'associer à un traitement des exercices physiques ainsi qu'une éducation thérapeutique car le paracétamol ne suffit pas (D et E vraies). "Paracetamol therefore might not be sufficient to treat hip or knee osteoarthritis and might need to be accompanied by other management strategies, such as exercises and advice/education."

► Question 14

Objectif : Comprendre la conclusion

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) au sujet de la conclusion de l'étude ?

- A. les effets à long terme du paracétamol dans le traitement de ces affections restent inconnus
- B. il existe un risque accru de perturbations du bilan hépatique chez les patients sous paracétamol
- C. l'effet du paracétamol sur les douleurs cervicales n'est pas connu
- D. le paracétamol à la dose quotidienne de 4 grammes induit une toxicité hépatique cliniquement significative
- E. il faudrait réaliser plus d'essais contrôlés randomisés pour renforcer une nouvelle recommandation

Réponses : A, B, C

"The long term effect of this drug in the treatment of spinal pain and osteoarthritis remains unknown." (A vraie)

"Higher risk of abnormal liver function test results in patients taking paracetamol." (B vraie)

"The effects of paracetamol for neck pain are unknown." (C vraie)

"Patients taking paracetamol are nearly four times more likely to have abnormal results on liver function tests compared with those taking oral placebo, the clinical relevance of this is unclear." (D fausse)

"We carried out a post hoc analysis to assess the effect of a new trial in our meta-analysis using extended funnel plots. Our results confirm that the results of a new trial added to current evidence would not change the conclusion." (E fausse)

MOTS CLÉS : *long-term effect, higher risk, abnormal, unknown*

Il n'y a donc pas d'intérêt de réaliser plus d'essais sur l'efficacité à court terme du paracétamol dans ces douleurs.
(E fausse)

► **Question 15**

Objectif : S'assurer que l'étude a respecté les règles éthiques et réglementaires concernant les publications

Laquelle ou lesquelles de ces propositions sont vraies au sujet de cet article ?

- A.** l'auteur principal s'est engagé sur la transparence du travail publié
- B.** ce protocole a reçu un avis favorable d'un comité d'éthique
- C.** ce travail est issu d'auteurs australiens et néozélandais
- D.** certains des auteurs ont reçu des soutiens financiers du laboratoire GSK
- E.** à certains endroits ce papier est référencé BMJ 2014 et d'autres BMJ 2015

Réponses : A, D, E

MOT-CLES : *Ethics, disclosure, publications*

A : la transparence est bien précisée à la fin de l'article dans les annexes avant les références (A vraie), et on y voit les dons reçus (D vraie), l'absence d'un comité d'éthique (B fausse).

En page 1, on voit que les auteurs sont tous Australiens et non Néozélandais (C fausse) et on voit que le papier est parfois cité comme BMJ 2014 en bleu et BMJ 2015 en bas en noir (E vraie).





LCA en anglais

Réussir la nouvelle épreuve de l'IECN

L'épreuve de Lecture Critique d'Article porte désormais sur au moins un article en anglais. Comment préparer cette nouvelle épreuve ? Cet ouvrage validé par le Collège National des Enseignants de Thérapeutique (APNET) vous donne les clés pour réussir :

- **Bien lire un article scientifique** : conseils méthodologiques, décryptage rapide et analyse de la terminologie.
- **Connaître le vocabulaire indispensable** : fiches thématiques bilingues, schémas mnémotechniques, pièges et faux-amis.
- **Ne pas faire de contre-sens** : les points grammaticaux essentiels à la bonne compréhension de l'article.
- **Mettre en pratique** : 4 lectures critiques sur des articles récents issus de revues anglo-saxonnes prestigieuses accompagnées d'une grille de lecture et d'un glossaire.

Un livre indispensable pour mettre toutes les chances de votre côté

Pour compléter
votre préparation
à l'épreuve de LCA
avec le Collège National
des Enseignants de
Thérapeutique :



23 € TTC

ISBN : 978-2-84678-191-6



MED-LINE
Editions
www.med-line.fr

Le trésor des Médecins

